

Aus den Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel, Schweiz
Pharmazeutische Abteilung

**Die Wirkung von Cortisol, Cortison und Prednison
am normalen und am nebennierenlosen Hund
unter Kochsalz- und Wasserbelastung.**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
PAUL LICHTLEN
von Zürich

1957

Forum, Printer
Copenhagen · Denmark



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus den Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel, Schweiz
Pharmazeutische Abteilung

**Die Wirkung von Cortisol, Cortison und Prednison
am normalen und am nebennierenlosen Hund
unter Kochsalz- und Wasserbelastung.**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
PAUL LICHTLEN
von Zürich



Forum, Printer
Copenhagen · Denmark

Die Arbeit wurde ausgeführt auf Anregung und unter Leitung von
Professor Dr. *Rolf Meier*

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Professor Dr. *Rolf Meier*
Tag der Promotion: 1. März 1957

Sonderdruck aus: *Acta endocrinologica*, Vol. XXVII, 1957

Für die Förderung und Unterstützung bei der Ausführung der vorliegenden
Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. R. Meier und Herrn Dr. F. Gross meinen
besten Dank aussprechen.

Aus den Forschungslaboratorien der CIBA A. G.,
Pharmazeutische Abteilung, Basel, Schweiz

DIE WIRKUNG VON CORTISOL, CORTISON
UND PREDNISON AM NORMALEN UND AM NEBEN-
NIERENLOSEN HUND UNTER KOCHSALZ-
UND WASSERBELASTUNG

Von

P. Lichtlen

Der Lebenserhaltungstest am nebennierenlosen Hund stellt eine geeignete Versuchsanordnung für die vergleichende Prüfung von Nebennierenrindenhormonen und ihrer Derivate dar (*Swingle et al.*, 1952, *Swingle*, 1953, *Meier et al.*, 1944, *Gross*, 1948 a, b, *Gross & Meier*, 1957, *Gross & Dettbarn*, 1956). Weitere Einblicke in das Wirkungsbild von Steroiden mit Rindenhormoneigenschaften lassen sich durch Belastungsversuche mit Wasser und Kochsalz erhalten. Die Versuchsanordnung dafür entspricht derjenigen, die besonders von *Lichtwitz* (1932) und *Meier & Weitzmann* (1936) für klinische Untersuchungen entwickelt wurde. Um den Einfluss von Corticosteroiden auf den Wasser- und Elektrolytstoffwechsel unter normalen Bedingungen und im Belastungsversuch in qualitativer und quantitativer Weise charakterisieren zu können, ist es notwendig, sich an konstante Versuchsanordnungen zu halten, besonders im Hinblick auf die Zusammensetzung der Nahrung. So spielt für die Höhe der Erhaltungsdosis von Rindensteroiden die täglich zugeführte Kochsalzmenge eine wesentliche Rolle, wobei das Extrem in dieser Hinsicht die Kompensation nebennierenloser Hunde mit kochsalzreicher und kaliumarmer Diät ohne zusätzliche Hormonverabreichung darstellt, die allerdings nur während einer begrenzten Periode möglich ist (*Allers & Kendall*, 1937) und auf die Dauer eine Steroidbehandlung nicht ersetzen kann. In unseren Versuchen, ebenso wie in früheren (*Gross & Dettbarn*, 1956), erhielten die Tiere täglich 19 meq Natrium und 40 meq Kalium, d. h. eine verhältnismässig natriumarme Diät. Auf diese Weise lässt sich der Einfluss des zu prüfenden Steroids auf die durch Störungen des Elektrolytstoffwechsels zurückzuführenden Ausfallserscheinungen am nebennierenlosen Tier besser beurteilen als bei Vorliegen grösserer Mengen von Kochsalz in der Nahrung.

Für eine möglichst weitgehende Differenzierung und Charakterisierung der untersuchten Hormone bzw. ihrer Derivate ist es weiterhin erforderlich, verschiedenartige Typen von Belastungsversuchen in die Untersuchungen einzubeziehen, die es ermöglichen, besondere Eigenschaften der einzelnen Substanzen zu erfassen. Nachdem in früheren Versuchen die stark natrium-retinierend wirkenden Steroide Aldosteron, Cortexon und Fluorocortisol vergleichend untersucht worden waren (Gross & Dettbarn, 1956), beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit den Wirkungen von Cortisol, Cortison und Prednison unter gleichen Bedingungen. Dabei stand besonders die Abklärung der folgenden Fragen im Vordergrund:

1. Bestimmung der Erhaltungsdosis von Cortisol, Cortison und Prednison am nebennierenlosen Hund.
2. Die Wirkungen der am nebennierenlosen Hund ermittelten Erhaltungsdosen am intakten Tier, sowie
3. ihr Einfluss auf die Ausscheidung nach Wasser- und Kochsalzbelastung am intakten Tier.
4. Ausscheidungsverlauf nach Wasser- und Kochsalzbelastung am nebennierenlosen Tier, das mit Erhaltungsdosen der drei Steroide behandelt ist.

Durch diese vergleichenden Untersuchungen am intakten und am nebennierenlosen Tier schien es möglich, nicht nur die Substitutionswirkung der einzelnen Steroide zu bestimmen, sondern auch Auskunft darüber zu erhalten, in welcher Weise das intakte Tier in der Lage ist, spezifische Wirkungen eines zugefügten Steroids auszugleichen.

METHODIK

Die Versuche wurden an 5 männlichen Hunden von 10–15 kg Körpergewicht ausgeführt, die seit 3–6 Monaten adrenaletomiert und, mit täglich 0,7 mg Cortexonacetat subcutan in ölgiger Lösung injiziert, gut kompensiert waren. Parallel damit erfolgten Versuche unter denselben Bedingungen an 3 Normaltieren von etwa gleichem Gewicht. Die Tiere wurden in Stoffwechselkäfigen unter Bilanzbedingungen gehalten. Die Nahrung bestand aus einer Mischung von Pferdefleisch und Reis, von der täglich 500 g gegeben wurden zusammen mit 250 ml Milch. Die tägliche Futtermenge enthielt 19 meq Natrium und 40 meq Kalium. Wegen der gesteigerten Flüssigkeitsausscheidung, die sich unter den geprüften Steroiden einstellte, erhielten die Tiere zusätzlich Wasser ad libitum im Gegensatz zu der bei früheren Versuchen eingehaltenen beschränkten Flüssigkeitszufuhr (Gross & Dettbarn, 1956). Dabei wurde die tägliche Trinkmenge bestimmt, dagegen nicht die in der Nahrung enthaltene annähernd konstante Flüssigkeitsmenge. Bei Kochsalzbelastung blieb die Wasseraufnahme ebenso wie in früheren Versuchen auf 450 ml beschränkt.

In den Belastungsversuchen erhielten die Tiere entweder 90 ml Wasser pro kg Körpergewicht (peroral mit der Schlunsonde), oder 1,0 g/kg Kochsalz mit etwas Fleisch vermischt.

Bestimmt wurden Natrium, Kalium, Haematokrit und Reststickstoff im Plasma,

sowie Natrium und Kalium im Urin (nach den in früheren Arbeiten angegebenen Methoden (Gross & Dettbarn, 1956)). Zusätzlich wurde im Belastungsversuch das Trockengewicht des Plasma bestimmt, wobei 0,5 ml bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und auf g pro 100 g Plasma berechnet wurden (Gross & Lichtlen, 1956). In jedem Fall wurden Doppelbesetzungen vorgenommen.

Für die Auswertung der Belastungsversuche wurden zur Berechnung der prozentualen Ausscheidungsmengen die stündlich gemessenen Ausscheidungswerte zu drei Versuchsperioden zusammengefasst, und zwar von der 1.-4. Stunde (I), der 5.-10. (II) und der 11.-24. Stunde (III).

Von den zu untersuchenden Steroiden wurde Cortison als Acetat, Cortisol und Prednison in unveresterter Form einmal täglich subcutan als Mikrokristallsuspensionen (Dimension der Kristalle unter 20 μ) subcutan injiziert.

Alle Behandlungs- und Belastungsversuche erfolgten an mindestens 2 Tieren. Da die Resultate in den meisten Fälle gut übereinstimmten, wurde jeweils das Mittel aus beiden Versuchen bestimmt.

RESULTAT

A. Bestimmung der Erhaltungsdosis am adrenalektomierten Tier

1. Cortisol

a) nebennierenloses Tier (Abb. 1)

Setzt man mit 0,7 mg Cortexon eingestellte Hunde auf 10 mg Cortisol täglich um, so tritt eine Steigerung der Flüssigkeitsaufnahme verbunden mit negativer Flüssigkeits- und Natriumbilanz auf. Nach kurzem Interval steigen innerhalb der nächsten Tage die Flüssigkeitsaufnahme und -ausscheidung bei negativer Wasserbilanz weiter an, bei gleichzeitigem Abfall der Kalium- und Natriumkonzentration im Urin. Im Anschluss an eine Kochsalzbelastung am 20. Tage kommt es zu einer leicht positiven Wasserbilanz, die im wesentlichen auf die nicht vollständig ausgeschiedene Kochsalzmenge zurückzuführen sein dürfte. Die anfänglich negative Natriumbilanz gleicht sich innerhalb einiger Tage aus, die Natriumkonzentration im Plasma nimmt von 148 meq/l auf 132 meq/l ab, um dann bei ausgeglichener Natriumbilanz stationär zu bleiben. Kochsalzbelastung führt zu einem vorübergehenden Anstieg der Natriumkonzentration im Plasma. Die Kaliumkonzentration steigt von 5,2 meq/l bis auf 7 meq/l an und fällt nach der Kochsalzbelastung kurzdauernd ab.

Der Haematokrit und Reststickstoff nehmen zu. Die negative Flüssigkeitsbilanz geht einher mit Verminderung der zirkulierenden Plasmamenge und wahrscheinlich auch der übrigen extrazellulären Flüssigkeit.

Rückkehr von Cortisol auf die Erhaltungsdosis von Cortexon (0,7 mg) hat sofortige Retention von Flüssigkeit und Natrium zur Folge, die sich in einem maximalen Abfall der Natriumkonzentration im Urin äussert, während sich die Kaliumkonzentration zunächst nicht verändert. Der unter Cortisol gesteigerte Flüssigkeitsumsatz geht zurück, Haematokrit und Reststickstoff nehmen ab,

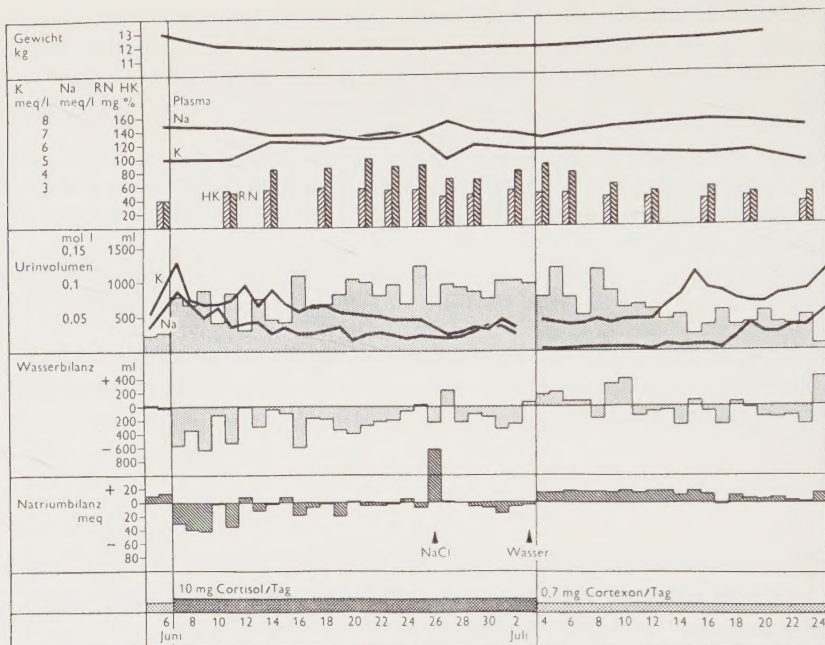


Abb. 1.

10 mg Cortisol pro Tag am nebennierenlosen Hund nach Unterbrechung der Cortisonbehandlung (0,7 mg).

Von oben nach unten: Körpergewicht (kg), Plasma: Natrium-, Kaliumkonzentration (meq/l), Haematokrit (%), Reststickstoff (mg %), Urinvolumen (ml), Natrium- und Kaliumkonzentration im Urin (mol/l), Wasserbilanz (ml), Natriumbilanz (meq). Die Pfeile bei NaCl und Wasser bedeuten die entsprechenden Belastungsversuche.

sodass nach 2 Wochen gleiche Werte wie vor der Cortisolbehandlung erreicht sind.

Durch tägliche Gaben von 10 mg Cortisol lässt sich somit zwar kein vollständiger Kompensationszustand erreichen, jedoch treten keine schweren Insuffizienzsymptome innerhalb der Behandlungsdauer auf. Die Wasserbilanz ist leicht negativ, Natrium im Plasma nimmt ab, Kalium zu, und Haematokrit, Plasmaeiweiss sowie Reststickstoff sind erhöht. Das mit Cortisol behandelte Tier unterscheidet sich aber vor allem durch seinen gesteigerten Flüssigkeitsumsatz von dem mit Cortison eingestellten (Tab. 4).

Bei Verdoppelung der Dosis von Cortisol auf 20 mg täglich nimmt der Flüssigkeitsumsatz noch weiter zu, während jedoch die Bilanzen für Wasser und Natrium ausgeglichen sind. Das Plasmanatrium ist auch hier niedriger als unter Cortison, ebenso der Haematokrit, während sich Plasmakalium und Reststickstoff nicht verändern. Diese Dosis von Cortisol ist somit für die Kompensation des nebennierenlosen Tieres in Bezug auf den Flüssigkeits- und Elektro-

lytstoffwechsel ausreichend. Dagegen tritt dabei eine Gewichtsabnahme auf, die nicht nur auf den initialen Flüssigkeitsverlust nach Umsetzen der Behandlung von Cortexon auf Cortisol zurückzuführen sein dürfte, sondern auch auf den für Cortisol und ähnlich wirkende Corticosteroide bekannten katabolen Effekt auf den Eiweisstoffwechsel.

b) *intaktes Tier* (Abb. 2)

Die am nebennierenlosen Tier zur Lebenserhaltung notwendige minimale Dosis Cortisol bedingt am intakten Tier qualitativ ähnliche, quantitativ jedoch geringere Wirkungen auf den Wasser- und Elektrolytstoffwechsel. Nach kurzer Latenzzeit nehmen die Flüssigkeitsaufnahme und die Urinmenge zu, wobei die Wasserbilanz leicht negativ ist. Mit einem geringen Natriumverlust im Urin geht ein leichter Abfall des Plasmanatriums einher. Haematokrit und Reststickstoff verändern sich kaum. Im Gegensatz zum nebennierenlosen Tier tritt

Tabelle 1.

Haematokrit am unbehandelten und behandelten Normaltier, sowie am nebennierenlosen Tier nach Belastung mit Wasser und Kochsalz.

Belastung mit	Behandelt mit	Stunden nach Belastung							
		Normaltier				Nebennierenloses Tier			
		0	4	10	24	0	4	10	24
Wasser 90 ml/kg	unbehandelt (4 Tiere)	54,2	44,6	42,6	49,4				
	Cortison	50,2	44,4	48,8	50,0	38,1	31,6	33,4	39,5
	40 mg/die	53,3	53,4	51,8	45,3	43,9	37,2	38,0	41,0
	Cortisol	48,8	41,0	42,7	44,4	52,0	42,5	39,8	48,1
	10 mg/die	47,5	43,6	41,5	42,4	46,1	44,0	37,2	45,0
	Prednison	33,9	32,3	32,8	33,4	27,2	26,3	23,3	24,8
	60 mg/die	32,1	33,8	31,2	29,1	35,8	33,4	33,7	34,0
Kochsalz 1 g/kg	unbehandelt (4 Tiere)	51,2	36,1	38,2	50,3				
	Cortison	51,4	41,9	49,5	53,2	38,5	27,5	26,7	28,6
	40 mg/die	49,2	46,1	49,7	53,5	48,9	37,0	40,7	41,5
	Cortisol	48,5	38,6	44,5	51,2	50,0	39,4	38,0	43,1
	10 mg/die	46,6	42,7	43,1	46,2	48,6	42,4	42,2	41,8
	Prednison	57,8	40,0	38,3	46,2	37,7	29,5	28,6	38,5
	60 mg/die	39,1	35,1	34,6	29,6	45,1	39,4	30,3	36,3

Tabelle 2.

Reststickstoff am unbehandelten und behandelten Normaltier, sowie am nebennierenlosen Tier nach Belastung mit Wasser oder Kochsalz.

Belastung mit	Behandelt mit	Stunden nach Belastung							
		Normaltier				Nebennierenloses Tier			
		0	4	10	24	0	4	10	24
Wasser 90 ml/kg	unbehandelt (4 Tiere)	46,8	42,4	53,2	44,0				
	Cortison	50,0	36,0	59,0	43,0	52,0	47,0	68,0	55,0
	40 mg/die	44,0	42,0	49,0	42,0	65,0	53,0	71,0	62,0
	Cortisol	41,0	38,0	46,0	38,0	89,0	65,0	96,0	90,0
	10 mg/die	42,0	45,0	50,0	49,0	101,0	80,0	92,0	115,0
	Prednison	35,0	36,0	43,0	33,0	41,0	75,0	103,0	93,0
	60 mg/die	54,0	62,0	66,0	56,0	68,0	53,0	90,0	74,0
Kochsalz 1 g/kg	unbehandelt (4 Tiere)	52,0	47,0	52,2	50,1				
	Cortison	49,0	55,0	58,0	57,0	55,0	55,0	64,0	56,0
	40 mg/die	39,0	43,0	47,0	39,0	72,0	62,0	49,0	61,0
	Cortisol	36,0	40,0	46,0	55,0	90,0	77,0	53,0	69,0
	10 mg/die	44,0	43,0	74,0	48,0	88,0	71,0	74,0	60,0
	Prednison	34,0	40,0	52,0	33,0	86,0	81,0	90,0	93,0
	60 mg/die	46,0	48,0	55,0	43,0	64,0	63,0	71,0	63,0

beim intakten Tier nach einigen Tagen eine Neigung zur Normalisierung ein. Die Flüssigkeitsbilanz ist zwar noch negativ, jedoch gleicht sich die Natriumbilanz aus und die Natriumkonzentration im Plasma steigt wieder auf gleiche Werte wie vor Steroidgabe an. Das intakte Tier ist somit besser in der Lage, die durch vermehrte Zufuhr eines Rindensteroids ausgelösten Veränderungen zu kompensieren und durch Einschränkung der eigenen Produktion dieser Stoffe, wie sie sich in Hemmung der Sekretion von adrenocorticotropem Hormon und Nebennierenatrophie äussert, die Funktion der Nebennierenrinde den Verhältnissen in geeigneter Weise anzupassen.

2. Cortison

a) *nebennierenloses Tier* (Abb. 3)

Ersatz von 0,7 mg Cortexon durch 25 mg Cortison pro Tag führt zu sofortiger Zunahme der Flüssigkeits- und Natriumausscheidung. Nach einigen

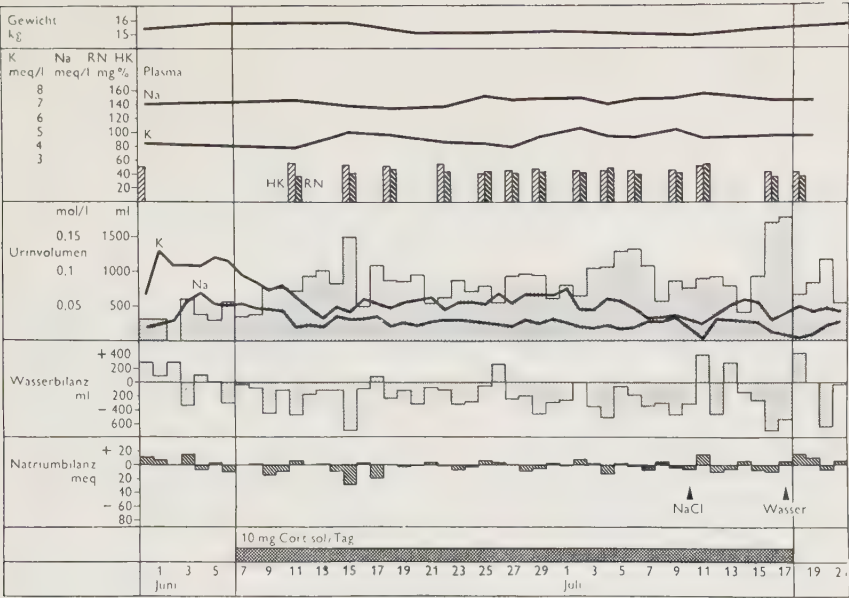


Abb. 2.

10 mg Cortisol pro Tag am intakten Tier. Bezeichnungen wie Abb. 1.

Tabelle 3.

Quotient von Kalium zu Natrium in den innerhalb 24 Stunden nach Belastung mit Wasser oder Kochsalz ausgeschiedenen Urinmengen.

Belastung mit	Behandlung	Normaltier	Nebennierenloses Tier
Wasser 90 ml/kg	unbehandelt	1,5	
	Cortexon 0,7 mg		1,9
	Cortisol 10 mg		1,7
	Cortisol 20 mg	2,4	2,3
	Cortison 40 mg	2,2	1,7
	Prednison 60 mg	5,8	3,8
Kochsalz 1 g/kg	unbehandelt	0,24	
	Cortexon 0,7 mg		0,31
	Cortisol 10 mg	0,21	0,41
	Cortison 40 mg	0,23	0,41
	Prednison 60 mg	0,27	0,25

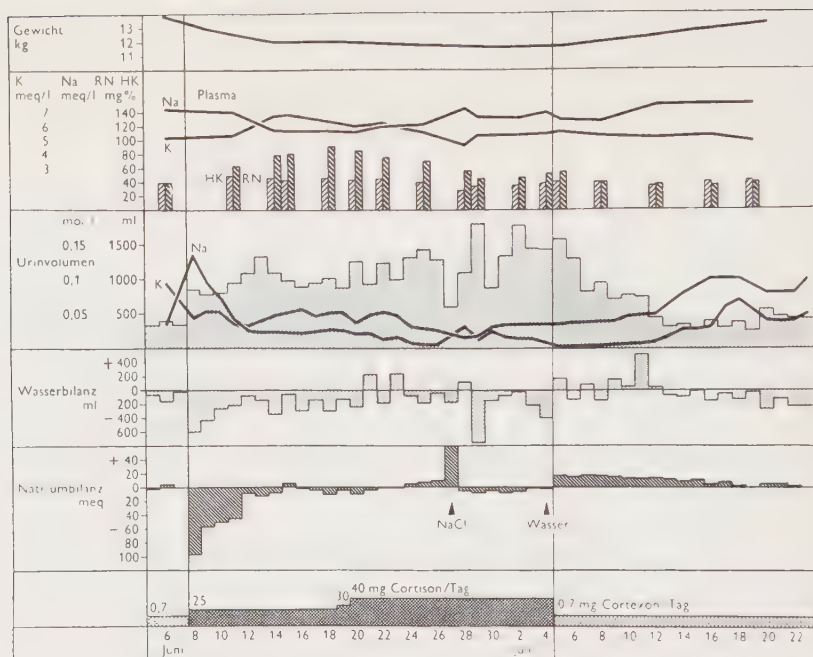


Abb. 3.

25 und 40 mg Cortison pro Tag am nebennierenlosen Hund nach Unterbrechung der Cortexonbehandlung (0,7 mg). Bezeichnungen wie Abb. 1.

Tagen nimmt zwar die tägliche Trinkmenge zu, jedoch bleibt die Flüssigkeitsbilanz weiter negativ.

Die Natriumkonzentration im Plasma fällt innerhalb einiger Tage auf 112 meq/l ab, diejenige von Kalium steigt auf 6,8 meq/l an. Als weitere Zeichen der Insuffizienz nehmen Reststickstoff und Haematokrit zu und der Allgemeinzustand des Tieres verschlechtert sich.

Durch Erhöhung der täglichen Cortisondosis auf 40 mg wird die negative Natriumbilanz ausgeglichen, Natrium und Kalium im Plasma sowie Reststickstoff und Haematokrit normalisieren sich langsam und haben am Ende des Versuches nahezu ihre Ausgangswerte erreicht. Die Flüssigkeitsausscheidung nimmt noch weiter zu, gefolgt von vermehrter Wasseraufnahme, sodass sich trotz erheblicher Steigerung des Wasserumsatzes eine ausgeglichene Flüssigkeitsbilanz einstellt.

Bei Rückkehr auf die Erhaltungsdosis von Cortexon wird die Natriumbilanz sofort positiv, um sich nach ca. 10 Tagen wieder auszugleichen. Gleichzeitig sinkt die Natriumkonzentration im Urin auf minimale Werte und erst mit dem Rückgang der täglichen Flüssigkeitsausscheidung, dem eine langsame Abnahme der Trinkmenge folgt, gleicht sich die Natriumbilanz wieder aus.

Zur Aufrechterhaltung eines Kompensationszustandes sind somit unter den gegebenen Versuchsbedingungen mindestens 40 mg Cortison täglich erforderlich, während 25 mg dafür nicht genügen. Dies stimmt mit den Angaben von *Swingle* (1953) überein, der eine minimale Erhaltungsdosis von 1.86 mg/kg/Tag angibt, was an 10 kg schweren Hunden mit ungefähr 18 mg absolut etwa der Hälfte der von uns gefundenen Dosis entspricht, wobei zu berücksichtigen ist, dass das von *Swingle* verwendete Nahrungsgemisch mehr als doppelt so viel Natrium (1,13 g = 49 meq) enthält.

Das mit Cortison in Kompensationszustand gehaltene Tier unterscheidet sich von dem mit Cortexon behandelten in erster Linie durch den gesteigerten Flüssigkeitsumsatz. Im Plasma nehmen die Konzentrationen von Natrium und Chlor, sowie der Haematokrit etwas ab, Kalium und Reststickstoff leicht zu. Die Natriumbilanz ist leicht negativ (Tab. 4). Ob bei weiterer Steigerung der täglichen Cortisondosis ein vollständiger Ausgleich der Bilanz möglich ist, ist fraglich, da mit dem gleichzeitig noch stärker gesteigerten Flüssigkeitsumsatz auch eine vermehrte Elektrolytausscheidung einhergeht, sodass ein Gleichgewicht wiederum nur durch gesteigerte Zufuhr von Natrium aufrecht erhalten werden kann.

b) *intaktes Tier* (Abb. 4)

Beim intakten Tier ist unter 40 mg Cortison die Flüssigkeitsbilanz ebenfalls

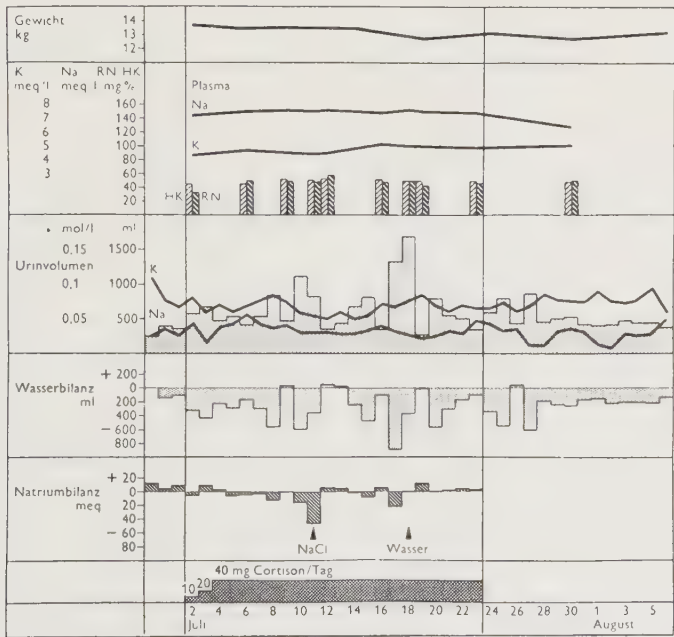


Abb. 4.

40 mg Cortison pro Tag am intakten Tier. Bezeichnungen wie Abb. 1.

Tabelle 4.

Bilanz und Plasmawerte am Vortage der Belastung im Vergleich zur Ausscheidung innert 24 Stunden unter Belastung mit Wasser oder Kochsalz am unbehandelten Normaltier und am adrenaletomierten Tier unter Substitutionsbehandlung.

		Am Vortage der Belastung									
		Bilanz			Urin- volu- men	Plasmawerte					
		Na	K	Was- ser		Na	K	Cl	Rest- stick- stoff	Hae- mato- krit	Plasma- trocken- substanz
		meq	meq	ml		meq/l	meq/l	meq/l	mg%	%	g/100 g Plasma
unbehandeltes Normaltier (8 Tiere)		+ 5,3	— 0,1	— 73	368	147	4,6	110	47,5	47,8	7,69
Nebennierenloses Tier	Cortexon 0,7 mg/die (6 Tiere)	+ 2,2	+ 2,1	— 14	609	146,5	4,5	118	43,5	43,1	8,12
	Cortisol 10 mg/die (2 Tiere)	—10,5	— 5,1	—274	990	134,2	5,7	95	92,5	49,8	10,8
	20 mg/die (2 Tiere)	+ 4,9	+ 6,1	+ 50	3'150	126	4,7	95	50	26,0	10,04
	Cortison 40 mg/die (2 Tiere)	— 4,3	— 5,5	—171	1'265	131	5,7	98	62,5	42,2	9,88
	Prednison 60 mg/die (2 Tiere)	—10,7	—18,7	—363	2'440	137	5,2	102	65,9	36,0	9,86

Tabelle 4.

Bilanz und Plasmawerte am Vortage der Belastung im Vergleich zur Ausscheidung innert 24 Stunden unter Belastung mit Wasser oder Kochsalz am unbehandelten Normaltier und am adrenalectomierten Tier unter Substitutionsbehandlung.

Belastung mit												
Wasser 90 ml/kg						Kochsalz 1 g/kg + 450 ml Wasser						
Ausgeschiedene Menge in % der Belastung	Aus- scheiden- scharak- ter	Minimale Na-Konz. im		Aus- geschiedene Menge innert 24 Stunden		Ausgeschiedene Menge in % der Belastung	Aus- scheiden- scharak- ter	Maximale Na-Konz. im		Aus- geschiedene Menge innert 24 Stunden		Wasserbilanz im Belastungsversuch
		Urin	Plasma	K	Na			Urin	Plasma	K	Was- ser	
%		mol/l	meq/l	meq	meq	%		mol/l	meq/l	meq	ml	ml
134	ab- steigend normal	0,003	139	45	28	115	aufab- steigend normal	0,4	166	62	750	—300
119	ab- steigend leicht verzögert	0,01	122	43	22	99	aufab- steigend normal	0,3	168	65	820	—370
113	ab- steigend stark verzögert	0,007	112	40	23	75	aufab- steigend leicht verzögert	0,29	155	58	640	—190
137		0,003	119	41	18							
139	ab- steigend leicht verzögert	0,002	118	43	26	79	aufab- steigend leicht verzögert	0,32	150	66	650	—200
139	ab- steigend stark be- schlennigt	0,001	119	67	17	101	aufab- steigend leicht verzögert	0,37	160	54	580	—130

negativ, während die Natriumbilanz fast ausgeglichen ist, da die beim nebennierenlosen Tier gefundene initiale Natriumausscheidung fehlt. Lediglich im Anschluss an die Kochsalzbelastung, bei der im Gegensatz zum adrenal-ektomierten Tier eine Mehrausscheidung von Natrium auftritt, wird etwas Natrium retiniert. Plasmanatrium und -Kalium, Reststickstoff und Haematokrit steigen leicht an, wohl im wesentlichen als Folge der negativen Wasserbilanz. Der Abfall der Natrium- und Kaliumkonzentration im Urin ist entsprechend der geringeren Zunahme des Urinvolumens weniger deutlich als am nebennierenlosen Tier.

Nach Absetzen von Cortison verändern sich die Elektrolytkonzentrationen im Urin und Plasma nur wenig. Das Urinvolumen erreicht ebenso wie das Gewicht, das nur wenig abnimmt, nach kurzer Zeit wieder die Ausgangswerte.

Das Normaltier vermag somit bei Gabe von Cortison ebenso wie unter Cortisol die Wirkungen des zugeführten Steroids nach einigen Tagen zu kompensieren. Im Vordergrund steht die negative Flüssigkeitsbilanz, während die Elektrolytveränderungen mit Ausnahme der vorübergehend negativen Natriumbilanz nicht über das Ausmass der üblichen Schwankungen hinausgehen.

3. Prednison

a) *nebennierenloses Tier* (Abb. 5)

Umsetzen von 0,7 mg Cortexon auf 40 mg Prednison führt sofort zu einer Verdoppelung der Flüssigkeitsausscheidung und stark negativer Natrium- und Wasserbilanz. Ebenso wie unter Cortison trinken die Tiere mehr, sodass der Flüssigkeitsumsatz ansteigt, wobei die Wasserbilanz negativ bleibt. Die Natriumbilanz ist ebenfalls negativ, das Plasmanatrium sinkt auf 120 meq/l ab, begleitet von einem Anstieg des Kaliums auf 6 meq/l. Ebenso nimmt der Reststickstoff zu. Die Dosis von 40 mg täglich genügt somit nicht zur Kompensation des Tieres, dessen Allgemeinzustand sich zunehmend verschlechtert.

Unter Tagesdosen von 60 mg ist die Wasserbilanz bei erheblich gesteigerter Aufnahme und Ausscheidung annähernd ausgeglichen. Um eine Normalisierung der Elektrolytverhältnisse zu erreichen, wurde in einem Falle jedoch die zusätzliche Gabe von 0,25 mg Cortexon täglich erforderlich, mit der es gelang eine positive Natriumbilanz sowie eine Normalisierung der Plasmakonzentrationen von Natrium und Kalium und des Reststickstoffs zu erzielen (Abb. 5). Nach Absetzen der intermediären Cortexonbehandlung bleibt die Natriumbilanz mit 60 mg Prednison annähernd ausgeglichen.

Ebenso wie bei Cortisol oder Cortison tritt nach Umsetzen von Prednison auf die Erhaltungsbehandlung von Cortexon vorübergehend eine starke Natriumretention auf, bis sich nach ca. 10 Tagen wieder ein Gleichgewicht zwischen Aufnahme und Ausscheidung einstellt. Gleichzeitig normalisieren sich die Plasmawerte, wobei das Natrium den Ausgangswert noch überschreitet. Urin-

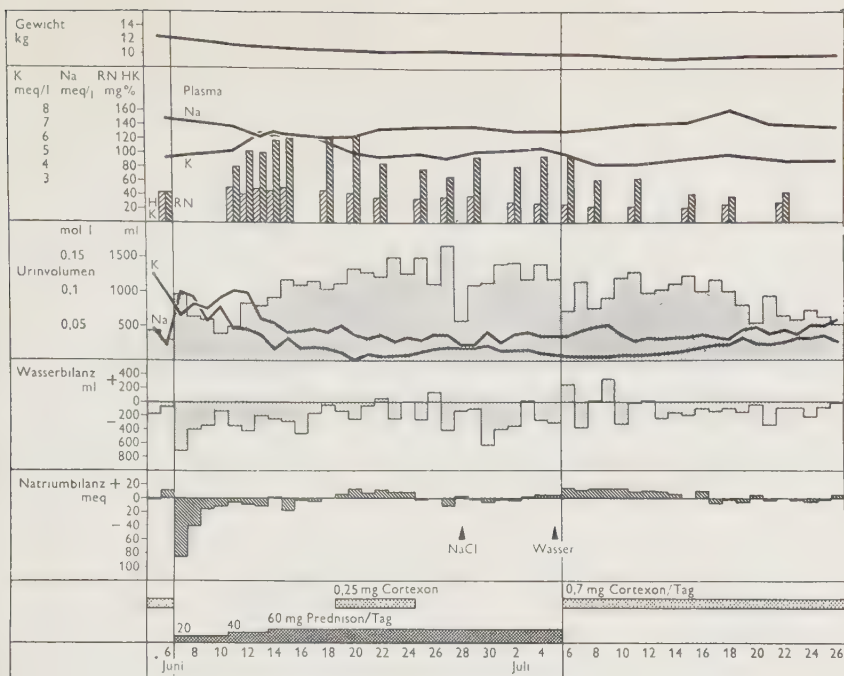


Abb. 5.

20, 40 und 60 mg Prednison am nebennierenlosen Hund nach Unterbrechung der Cortexonbehandlung (0,7 mg). Vorübergehend wurden zusätzlich 0,25 mg Cortexon pro Tag zur Vermeidung eines zu grossen Natriumverlustes verabreicht.

Bezeichnungen wie Abb. 1.

volumen und Flüssigkeitsumsatz sind erst nach 2–3 Wochen auf gleichen Werten wie vor Prednisongabe, und das abgesunkene Körpergewicht nimmt ebenfalls nur langsam wieder zu.

Bei einem Versuchstier, das sofort an Stelle von 0,7 mg Cortexon 60 mg Prednison erhielt, nahm das Urinvolumen innerhalb von 3 Wochen um das 10–15fache zu und erreichte ein Maximum von 5 Litern pro Tag, ohne stark negative Wasserbilanz. Die Natriumbilanz war dagegen ständig negativ. Parallel damit ging eine Abnahme des Plasmanatriums und als Ausdruck des erhöhten Flüssigkeitsumsatzes eine Abnahme des Haematokritwertes (Abb. 6). Die Kaliumkonzentration blieb ungefähr gleich, der Reststickstoff nahm leicht zu, was im Hinblick auf den verminderten Haematokritwert einem starken Anstieg entspricht.

Für das mit Prednison behandelte nebennierenlose Tier ist somit eine besonders intensive Steigerung des Flüssigkeitsumsatzes charakteristisch, die mit einer Steigerung der zirkulierenden Plasmamenge (Abnahme des Haematokritwertes) und geringer Senkung der Natrium- und Chlorkonzentration im Plasma

einhergeht. Plasmakalium und Reststickstoff nehmen absolut wenig, relativ stärker zu (Tab. 4).

Auch mit 60 mg Prednison täglich ist somit nur eine unvollständige Kompensation bei extrem gesteigertem Flüssigkeitsumsatz zu erzielen, wobei nicht feststeht, ob dafür die sehr stark gesteigerte Flüssigkeitsausscheidung oder die ungenügende Natriumretention primär verantwortlich sind. Prednison allein eignet sich somit nicht zur Erhaltungsbehandlung beim nebennierenlosen Hund.

Durch Injektion von antidiuretischem Hormon (Pitressin) ist eine vorübergehende Einschränkung der gesteigerten Ausscheidung möglich, wobei sich eine positive Flüssigkeitsbilanz ergibt. Es ist jedoch notwendig, die Dosen von antidiuretischem Hormon zu steigern, um den gleichen Diurese hemmenden Effekt zu erzielen. Auch mit sehr hohen Dosen (0,3 Einheiten Pitressintannat s. c.) gelingt es jedoch nicht, die Urinmenge zu normalisieren. Ein wesentlicher Einfluss von Pitressin auf die negative Natriumbilanz war nicht festzustellen, was dafür spricht, dass weniger die gesteigerte Flüssigkeitsausscheidung für den

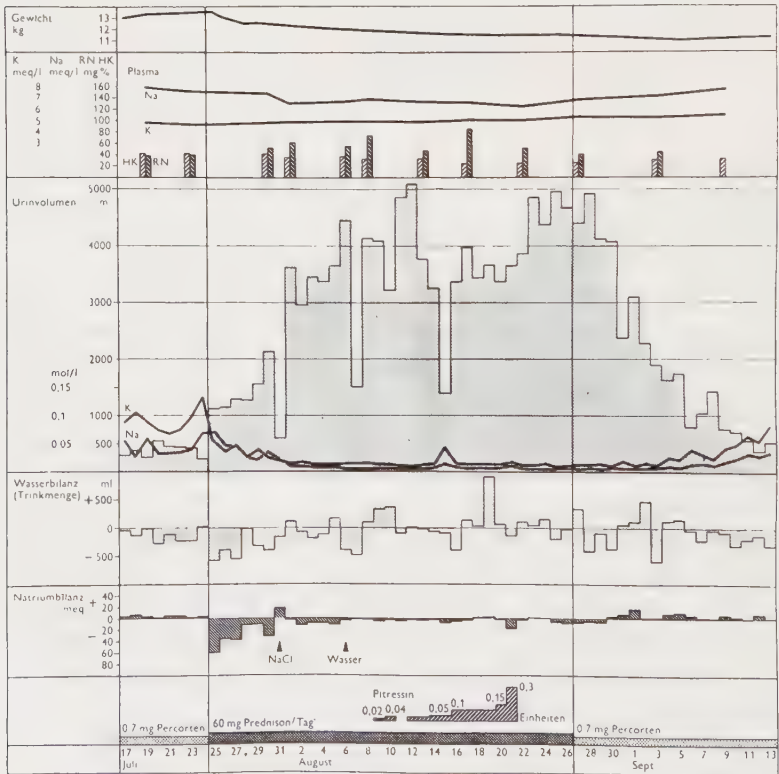


Abb. 6.

60 mg Prednison pro Tag am nebennierenlosen Hund nach Unterbrechung der Cortexonbehandlung (0,7 mg). Bezeichnungen wie Abb. 1.

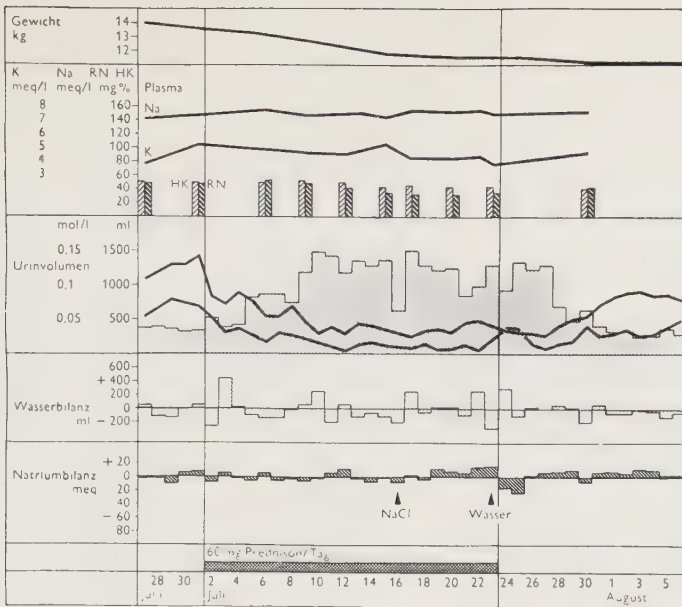


Abb. 7.

60 mg Prednison pro Tag am intakten Tier. Bezeichnungen wie Abb. 1.

Verlust an Natrium verantwortlich ist als die primär ungenügende natrium-retinierende Wirkung von Prednison (Abb. 6).

b) intaktes Tier (Abb. 7)

60 mg Prednison täglich bewirken am Normaltier fast keine Änderung der Natriumbilanz, lediglich unter Kochsalzbelastung und gegen Ende des Versuches tritt eine leichte Retention ein. Das Urinvolumen nimmt nach einigen Tagen allmählich zu bis zu einem Maximum von 1500 ml pro Tag, wobei die Wasserbilanz fast ausgeglichen bleibt. Gleichzeitig mit dem Anstieg der Wasserausscheidung nehmen die Natrium- und Kaliumkonzentration im Urin ab und stellen sich auf ein tieferes Niveau ein, das aber immer noch beträchtlich höher liegt als am nebennierenlosen Tier. Das Plasmanatrium bleibt unverändert, Kalium nimmt leicht ab, Reststickstoff und Haematokrit zeigen einen deutlichen Abfall und liegen am Ende des Versuches unter dem Ausgangswert. Auch hier geht somit der gesteigerte Flüssigkeitsumsatz bei annähernd ausgeglichener Bilanz mit einer Zunahme der zirkulierenden Plasmamenge einher. Trotz dem gesteigerten Flüssigkeitsumsatz bleibt beim intakten Tier die Natriumbilanz ausgeglichen. Dies spricht ebenso wie das Resultat des Pitressinversuches dafür, dass nicht die vermehrte Flüssigkeitsausscheidung, sondern die ungenügende natriumretinierende Wirkung von Prednison für die mangelhafte Kompensation des nebennierenlosen Tieres verantwortlich ist.

B. Belastungsversuche

1. Wasserbelastung

a) am intakten Tier unter Steroidbehandlung

Das unbehandelte Tier scheidet nach peroraler Wasserbelastung den grössten Teil der zugeführten Flüssigkeit innerhalb der ersten 4 Stunden aus, in der zweiten und dritten Versuchsperiode weniger, sodass sich ein absteigender, »treppenförmiger« Verlauf der Ausscheidung ergibt. Innerhalb 24 Stunden übersteigt die ausgeschiedene Gesamtmenge die im Belastungsversuch zugeführte Flüssigkeitsmenge um 30 % (Abb. 8).

Unter Behandlung mit Cortisol, Cortison und Prednison scheidet das intakte Tier ebenfalls in der ersten Versuchsperiode den Hauptanteil aus, der sogar prozentual noch grösser ist als ohne Steroidgabe. Diese Steigerung der Ausscheidung ist am stärksten unter Prednison, von dem allerdings auch die höchsten Dosen gegeben wurden. Die verstärkte initiale Ausscheidung ist von einer Abnahme in der zweiten Versuchsperiode gefolgt, die entsprechend der vorangegangenen Mehrausscheidung wiederum bei Prednison am stärksten hervortritt. Die Urinmenge der dritten Versuchsperiode ist in allen andern Versuchen am geringsten. Trotz der sehr stark gesteigerten anfänglichen Ausscheidung ist somit die prozentuale Ausscheidung der Belastungsmenge innerhalb 24 Stunden gegenüber dem unbehandelten Tier nur unwesentlich erhöht.

Dies ergibt sich auch bei einem Vergleich, der während 24 Stunden ausge-

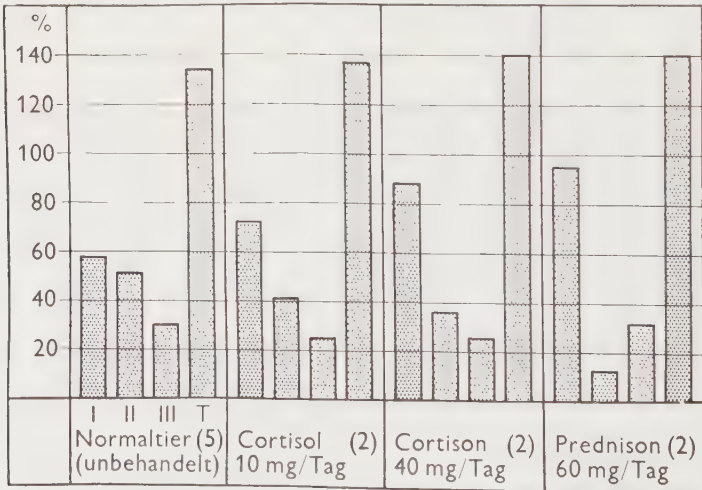


Abb. 8.

Urinausscheidung in % der im Belastungsversuch gegebenen Wassermenge am unbehandelten und behandelten intakten Tier. Die mit I, II und III bezeichneten Versuchsperioden umfassen die 1.-4., 5.-10. und 11.-24. Stunde. T = Gesamtausscheidung in 24 Stunden. In Klammern ist die Anzahl der jeweils durchgeführten Versuche angegeben.

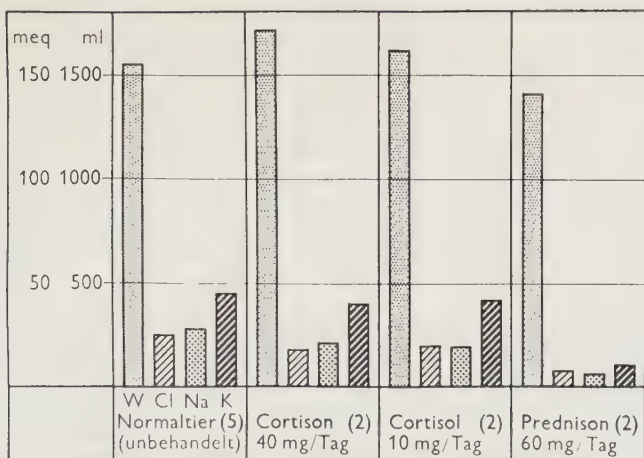


Abb. 9.

Urinmenge und Ausscheidung von Chlor, Natrium und Kalium innerhalb 24 Stunden nach Wasserbelastung am unbehandelten und behandelten intakten Tier.

schiedenen absoluten Urinmenge, deren Abweichungen im wesentlichen durch das Gewicht der Tiere und die sich daraus ergebenden verschiedenen Belastungsmengen bedingt sind (Abb. 9).

Die absolute Ausscheidung von Natrium, Chlor und Kalium ist in den Versuchen mit Steroidbehandlung etwas niedriger als beim nicht behandelten Tier, wobei die tiefsten Werte, besonders für Natrium und Kalium, unter Prednison erreicht werden. Das Verhältnis von Kalium zu Natrium im Urin erreicht bei diesem Steroid einen Wert von 5,8, während unter Cortisol und Cortison Werte von 2,2 und 2,4 und am unbehandelten Tier Werte von 1,6 festgestellt wurden (Tab. 3). Bei Gabe von Prednison, dem Steroid mit der geringsten natriumretinierenden Wirkung wird somit relativ viel Kalium ausgeschieden, sodass anzunehmen ist, dass es sich dabei nicht um einen Ersatz von Natrium und Kalium im Organismus handelt wie dies bei Cortexon der Fall ist, sondern um einen zusätzlichen, wahrscheinlich auf die zellzerstörende Wirkung von Prednison zurückzuführenden Faktor.

b) am nebennierenlosen Tier

Am nebennierenlosen Tier ist unter Behandlung mit 10 mg Cortisol die Ausscheidung deutlich verzögert und vermindert. Bis zur 10. Stunde sind nur etwa 40 % der Belastungsmenge ausgeschieden und der grösste Teil der zugeführten Wassermenge wird erst in der dritten Versuchsperiode eliminiert. Der »absteigende« Ausscheidungstypus des intakten Tieres hat sich in einen »aufsteigenden« verwandelt. Verdoppelt man jedoch die tägliche Cortisoldosis, so

normalisiert sich die Ausscheidung weitgehend und entspricht in ihrem Charakter und ihren Mengen derjenigen des Normaltieres (Abb. 10).

Unter 40 mg Cortison ist die Ausscheidung zwar weniger stark verzögert als unter 10 mg Cortisol, erreicht jedoch nicht die des intakten Tieres. Der grösste Anteil wird erst in der zweiten Versuchsperiode ausgeschieden, und bis zur 10. Stunde ist fast die gesamte Belastungsmenge eliminiert. Die innerhalb 24 Stunden ausgeschiedene Gesamtmenge ist ungefähr gleich gross wie beim intakten Tier (Abb. 10). Es ist anzunehmen, dass durch Steigerung der Cortisondosis, z. B. auf 60 mg, eine ähnliche Normalisierung des Ausscheidungsverlaufes möglich ist wie mit 20 mg Cortisol.

Der Ausscheidungsverlauf unter Prednisonbehandlung entspricht etwa demjenigen des intakten Tieres. Das nebennierenlose Tier scheidet in der ersten Versuchsperiode sogar mehr aus als das Normaltier, jedoch etwas weniger als das mit Prednison behandelte intakte Tier. Die Beschleunigung der Wasserausscheidung unter Prednison tritt somit auch am nebennierenlosen Tier in Erscheinung, wobei zu berücksichtigen ist, dass zur Erzielung eines befriedigenden Allgemeinzustandes von den drei untersuchten Steroiden Prednison am höchsten dosiert werden muss. Es wird in weiteren Versuchen abzuklären sein, ob es durch Zusatz kleiner Dosen von Cortexon und Aldosteron gelingt, mit niedrigen Dosen von Prednison eine gleich beschleunigte initiale Wasserausscheidung zu erzielen und ob somit Prednison die Wasserdiurese in stärkerem Masse fördert als die beiden anderen Steroide.

Die absolute Flüssigkeitsausscheidung innerhalb von 24 Stunden ist bei den mit 10 mg Cortisol behandelten Tieren niedriger als beim Normaltier, entspricht dieser jedoch bei Steigerung der Dosis auf 20 mg (Abb. 11).

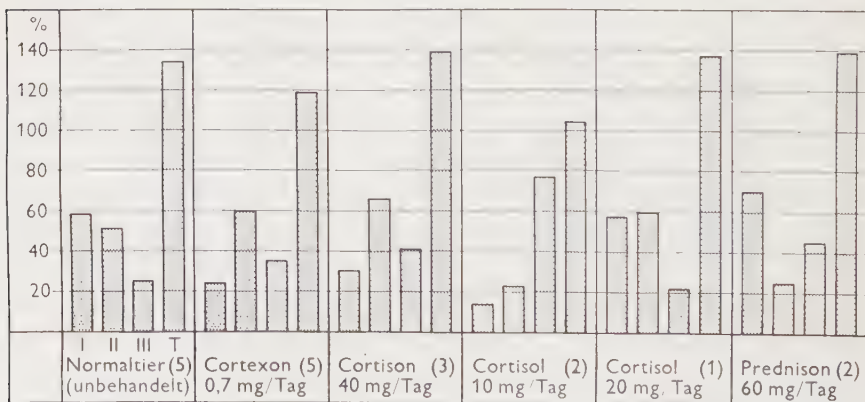


Abb. 10

Urinausscheidung in % der im Belastungsversuch gegebenen Wassermenge am nebennierenlosen Tier verglichen mit dem unbehandelten Normaltier.

Bezeichnungen wie Abb. 8.

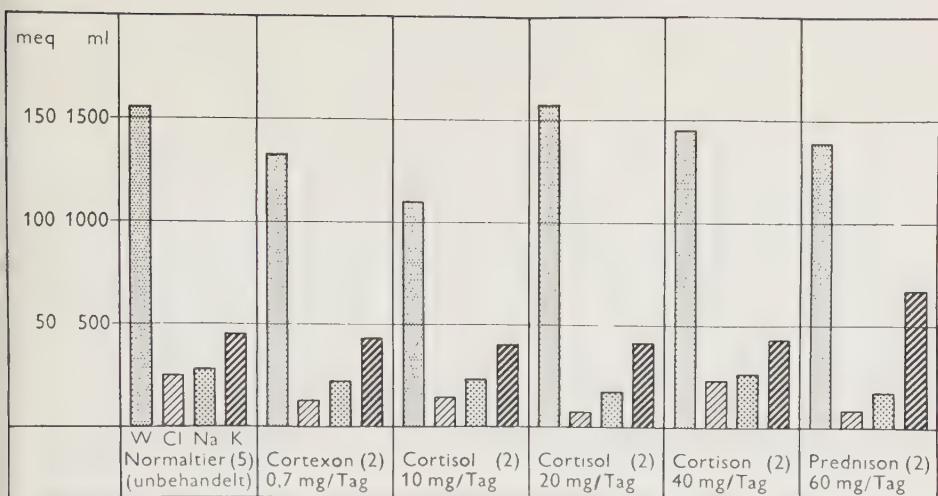


Abb. 11.

Urinmenge und Ausscheidung von Chlor, Natrium und Kalium innerhalb 24 Stunden nach Wasserbelastung am nebennierenlosen Tier verglichen mit dem unbehandelten intakten Tier.

Die Natriumausscheidung ist bei den mit Prednison behandelten Tieren am niedrigsten, die Kaliumausscheidung dagegen am höchsten, sodass sich für den Quotienten von Natrium zu Kalium ein Wert von 3,9 ergibt im Vergleich zu 5,8 am gleich behandelten intakten Tier (Tab. 4). Auch unter Behandlung mit Cortisol wird weniger Natrium ausgeschieden als beim intakten Tier, während die Kaliumausscheidung unverändert ist. Dagegen scheiden mit Cortisongaben das nebennierenlose und das intakte Tier nach Wasserbelastung gleich viel Natrium und Kalium aus. Die Natriumkonzentration im Urin nimmt zu Beginn in allen Belastungsversuchen ab (Abb. 18 u. 19). Es liegt somit ein anderes Verhalten vor als bei Wasserbelastung an nebennierenlosen Tieren, die mit Cortexon oder Aldosteron eingestellt sind, da bei diesen die Natriumkonzentration im Urin bei verzögerter Wasserausscheidung im allgemeinen höher ist als beim Normaltier (*Gross & Dettbarn*, 1956). Es ergibt sich somit als eine Folge der unterschiedlichen Wasserdiurese der eigenartige Befund, dass bei Behandlung mit den stärker natriumretinierend wirkenden Corticosteroiden nach Wasserbelastung höhere Natriumkonzentrationen im Urin auftreten als unter den nur schwach retinierenden.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass das nebennierenlose Tier bei geeigneter Substitutionsbehandlung in der Lage ist, die im Belastungsversuch zugeführte Wassermenge in gleicher Weise auszuschcheiden wie das intakte Tier und den Urin ebenso oder sogar noch stärker zu verdünnen. Es ist dabei in Betracht zu ziehen, dass es besonders unter Prednison zu einem gesteigerten Wasser-

umsatz und zur Entwicklung eines Diabetes insipidus kommt. Trotz diesem stark erhöhten Flüssigkeitsumsatz sind die Tiere noch in der Lage, die zusätzlich im Belastungsversuch zugeführten Wassermengen ohne Verzögerung auszuschcheiden.

Der Verlauf der Konzentrationen von Natrium und Kalium im Plasma sowie der Plasmatrockensubstanz ergibt charakteristische Unterschiede beim intakten und nebennierenlosen Tier unter Anwendung der verschiedenen Steroide (Abb. 20). Trotz einem äusserlich guten Kompensationszustand der nebennierenlosen Tiere liegen die Natriumkonzentrationen zu Beginn der Belastung durchschnittlich um 15 meq/l tiefer als beim intakten Tier (Tab. 4), während die Kaliumkonzentration und das Plasmatrockengewicht etwas höher liegen. Der Haematokrit verhält sich in der Regel gleich wie beim Normaltier oder ist nur leicht erniedrigt. Auch am intakten Tier nimmt während der Behandlung mit den drei Steroiden das Plasmanatrium mit Ausnahme von Prednison etwas ab, das Kalium etwas zu. Nach Wasserbelastung fällt am intakten Tier unter Cortison und Cortisol die Natriumkonzentration steil ab, um dann wieder anzusteigen und nach 6 Stunden den Ausgangswert zu erreichen. Eine Ausnahme macht auch hier das mit Prednison behandelte Tier, dessen Natriumkonzentration im Plasma noch längere Zeit erniedrigt bleibt. Die Kaliumkonzentration zeigt beim unbehandelten, intakten Tier einen steilen Abfall und Wiederanstieg, während bei den behandelten Normaltieren Abnahme und Wiederanstieg bedeutend langsamer sind. Ähnlich sind die Veränderungen des Plasmaeiweisses, das bei den mit Prednison behandelten Tieren keine wesentlichen Änderungen, insbesondere keinen initialen Abfall zeigt.

Am nebennierenlosen Tier führt Prednison im Gegensatz zum Normaltier zu rascher Ab- und Zunahme der Natriumkonzentration im Plasma, wie sie beim intakten, unbehandelten Tier zu beobachten ist. Unter dem Einfluss der beiden anderen Steroide ist dagegen nach initialem steilem Abfall der Wiederanstieg unter Cortison etwas, unter Cortisol wesentlich stärker verzögert. Die Kaliumkonzentration nimmt unter allen drei Steroiden langsam ab und wieder zu, ähnlich wie beim intakten behandelten Tier. Das Plasmaeiweiss zeigt wiederum die geringsten Änderungen unter Prednison, während unter Cortison und Cortisol die Kurve ähnlich wie diejenige der Natriumkonzentration verläuft.

Besonders auffallend sind somit die Abweichungen bei den mit Prednison behandelten intakten und nebennierenlosen Tieren. Beim intakten Tier ist nach Wassergabe der Verdünnungseffekt im Plasma noch geringer als beim nebennierenlosen oder beim unbehandelten Normaltier, sodass angenommen werden muss, dass unter Prednisonbehandlung das im Belastungsversuch zugeführte Wasser so prompt ausgeschieden wird, dass es nicht zu einer wesentlichen Blutverdünnung als Folge vorübergehender Flüssigkeitsretention kommt. Beim nebennierenlosen mit Prednison behandelten Tier tritt zwar eine initiale Blut-

verdünnung auf, die jedoch wesentlich schneller zurückgeht als die unter Cortison- oder Cortisolbehandlung beobachtete (Abb. 20).

2. Kochsalzbelastung

a) am intakten Tier unter Steroidbehandlung

Das nicht mit Steroiden behandelte intakte Tier scheidet den grössten Teil der zugeführten Kochsalzmenge in der zweiten Versuchsperiode (5.–10. Stunde) aus. Innerhalb 24 Stunden ist mehr Salz im Urin nachweisbar als im Belastungsversuch zugeführt wird (Abb. 12). Bei Gabe von Cortisol und Cortison werden vom intakten Tier Natrium und Chlor qualitativ und quantitativ gleich ausgeschieden wie ohne Behandlung, während unter Prednison die Ausscheidung in der ersten und zweiten Versuchsperiode vermindert, in der dritten dagegen nur leicht vermehrt ist (Abb. 12). Die Gesamtausscheidung von Natrium innerhalb 24 Stunden entspricht zwar auch unter Prednison der im Belastungsversuch gegebenen Salzmenge, ist jedoch niedriger als beim unbehandelten Tier oder unter Cortisol oder Cortison (Abb. 13). Dementsprechend ist auch der Wert für den Quotienten von Kalium zu Natrium bei den mit Prednison behandelten Tieren am höchsten (Tab. 3). Es tritt somit innerhalb der Versuchsdauer zwar keine Retention von Natrium auf, jedoch wird unter dem schwach natriumretinierend wirkenden Prednison am wenigsten Natrium ausgeschieden bei einer vorher im wesentlichen ausgeglichenen Natriumbilanz.

Verfolgt man die Natriumkonzentration im Urin, so ist der Anstieg bis zur 3.–4. Stunde bei behandelten und unbehandelten Tieren zunächst gleich, anschliessend wird ein Maximum von 0.4 mol/l erreicht, dem ein steiler Abfall

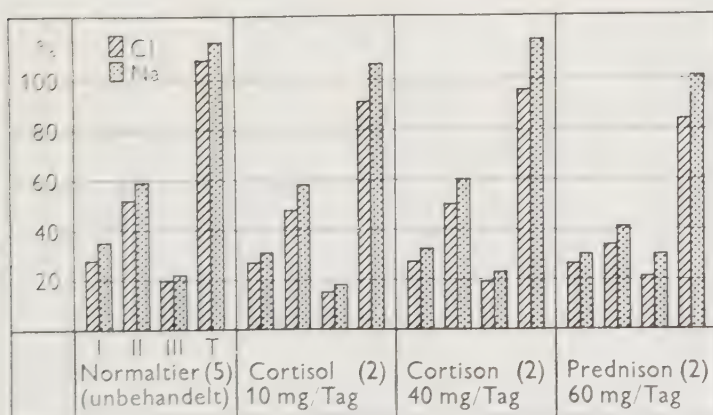


Abb. 12.

Ausscheidung von Chlor und Natrium in % der im Belastungsversuch gegebenen Kochsalzmenge am unbehandelten und behandelten intakten Tier.

Bezeichnungen wie Abb. 8.

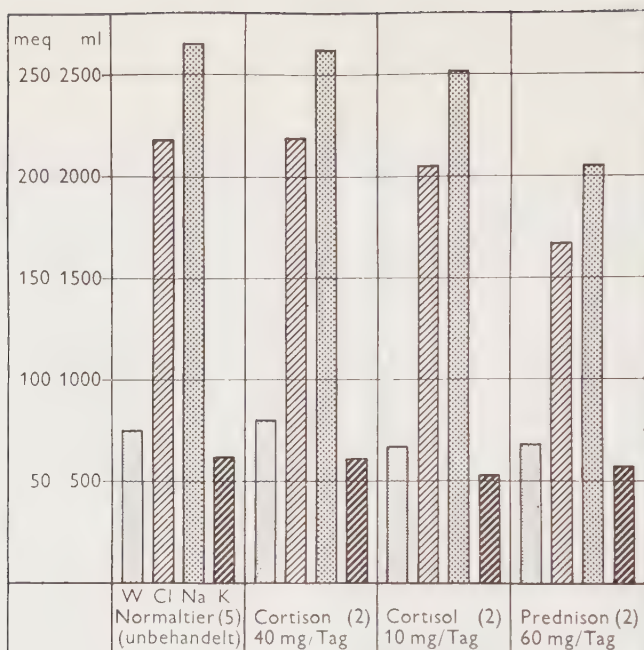


Abb. 13.

Urinmenge und Ausscheidung von Chlor, Natrium und Kalium innerhalb 24 Stunden nach Kochsalzbelastung am unbehandelten und behandelten intakten Tier.

folgt, ohne dass der Ausgangswert nach 24 Stunden erreicht (Abb. 16) ist. Unter Prednisonbehandlung erfolgt dieser Abfall etwas früher als unter den übrigen Steroiden. Die infolge der Belastung gesteigerte Natriumausscheidung geht somit unter Prednison etwas rascher zurück.

b) am nebennierenlosen Tier

Mit keinem der drei Steroide gelingt es, bei Salzbelastung am nebennierenlosen Tier gleiche Ausscheidungsverhältnisse zu erzielen wie am intakten Tier. Besonders unter Cortisol und Cortison ist die Ausscheidung verzögert, sodass innerhalb 24 Stunden nur etwa drei Viertel der zugeführten Natriummenge eliminiert werden (Tab. 4). Bei Behandlung mit Prednison ist die Ausscheidung weniger verlangsamt, und die Gesamtmenge innerhalb 24 Stunden entspricht der im Belastungsversuch gegebenen. Prednison, das am intakten Tier die Ausscheidung sogar leicht hemmt, führt somit am nebennierenlosen Tier zu einer vollständigen Ausscheidung der Belastungsmenge (Abb. 14).

Auch bei Behandlung mit den stark natriumretinierend wirkenden Steroiden Aldosteron und Fluorocortisol ist die Salzausscheidung nach Belastung stark verzögert und unvollständig, während Cortexon bei fehlender Retention einen

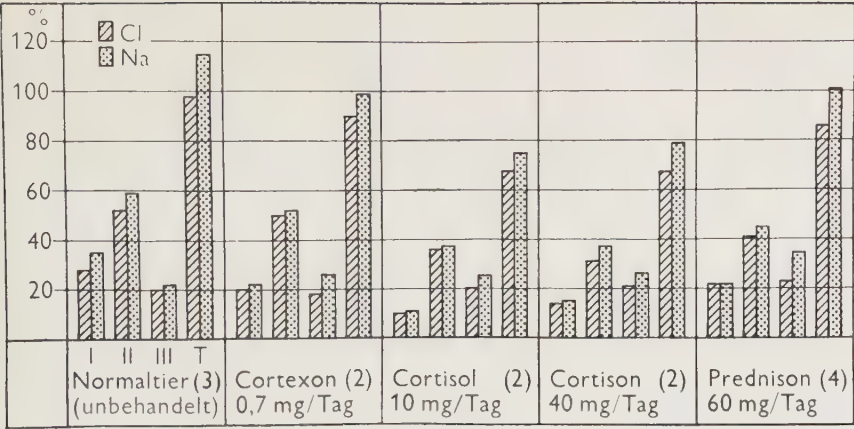


Abb. 14.
Ausscheidung von Chlor und Natrium in % der im Belastungsversuch gegebenen Kochsalzmenge am nebennierenlosen Tier verglichen mit dem unbehandelten Normaltier. Bezeichnungen wie Abb. 8.

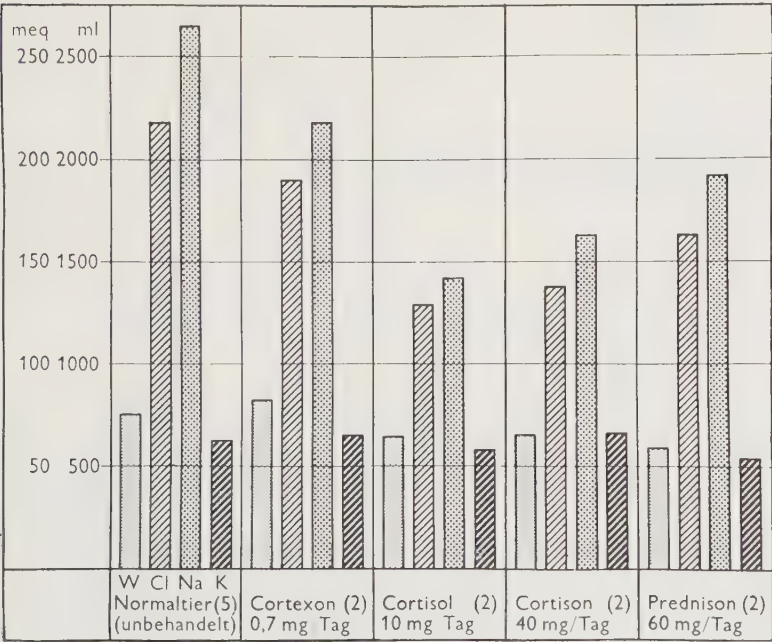


Abb. 15.
Urinmenge und Ausscheidung von Chlor, Natrium und Kalium innerhalb 24 Stunden nach Kochsalzbelastung am nebennierenlosen Tier verglichen mit dem unbehandelten intakten Tier.

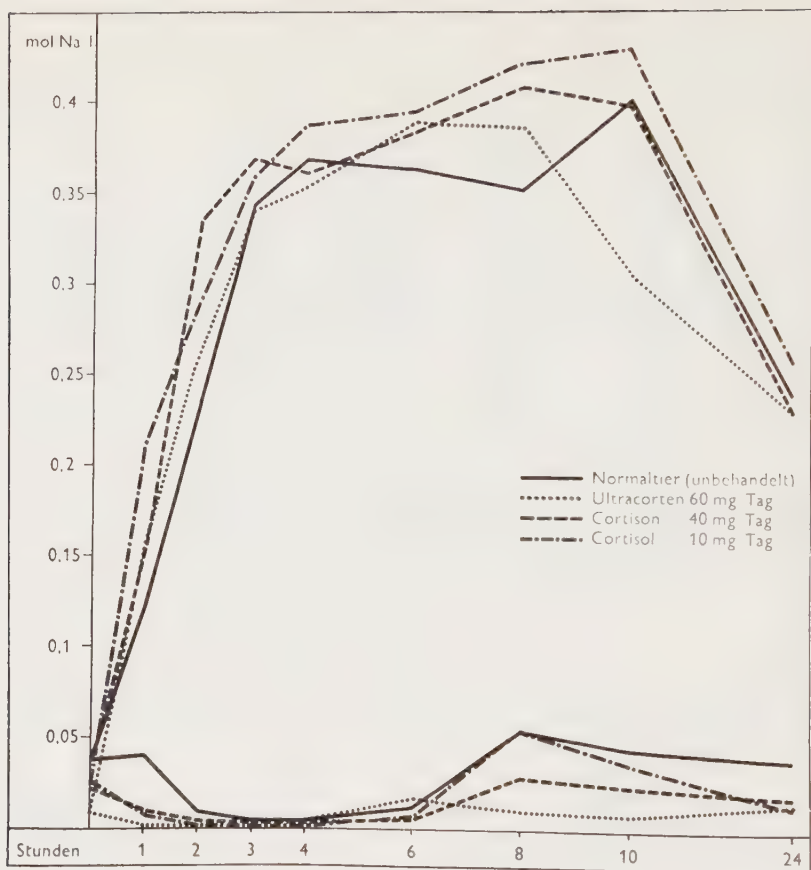


Abb. 16/18.

Verlauf der Natriumkonzentration (mol/l) im Urin nach Kochsalz- und Wasserbelastung am behandelten und unbehandelten intakten Tier.
(»Ultracorten« = Prednison).

ähnlichen Ausscheidungstypus wie das intakte Tier aufweist (Gross & Dettbarn, 1956). Die Verzögerung der Ausscheidung des nebennierenlosen Tieres nach Salzbelastung kann somit nicht allein auf eine natriumretinierende Wirkung der verschiedenen Steroide zurückzuführen sein, da beispielsweise 0,7 mg Cortison zu stärkerer Natriumretention führen als 60 mg Prednison und trotzdem unter beiden Steroiden die Gesamtausscheidung etwa gleich ist. Dabei sind unter Cortisonbehandlung während des ganzen Belastungsversuches die Natriumkonzentrationen im Urin niedriger als unter Prednisonbehandlung. Die annähernd gleiche Gesamtausscheidung von Natrium wird bei dem mit Cortison behandelten Tier durch Steigerung der Urinmenge, bei dem mit Prednison behandelten durch Zunahme der Urinkonzentration erreicht, sodass

die regulatorischen Massnahmen für eine prompte Ausscheidung der zugeführten Natriummenge unter Anwendung der beiden Corticosteroide offenbar verschieden sind.

Entsprechend der prozentualen ist auch die absolute Ausscheidung von Natrium innerhalb 24 Stunden unter Prednisonbehandlung am grössten (Abb. 15), während sich die Kaliumausscheidung bei allen Tieren ungefähr gleich verhält. Der Quotient von Kalium zu Natrium ist daher unter Prednison niedriger als unter Cortisol und Cortison und entspricht ungefähr der Norm (Tab. 3). Die Urinmenge ist bei den nebennierenlosen Tieren etwas niedriger als beim intakten Tier. Diese geringere Flüssigkeitsausscheidung ist darauf zurückzuführen, dass bei Kochsalzbelastung die Tiere nur 450 ml Wasser erhalten und nicht wie vor dem Versuch Flüssigkeit ad libitum. In Anbetracht des gesteigerten Flüssigkeitsumsatzes unter den verschiedenen Steroiden kann die Beschränkung

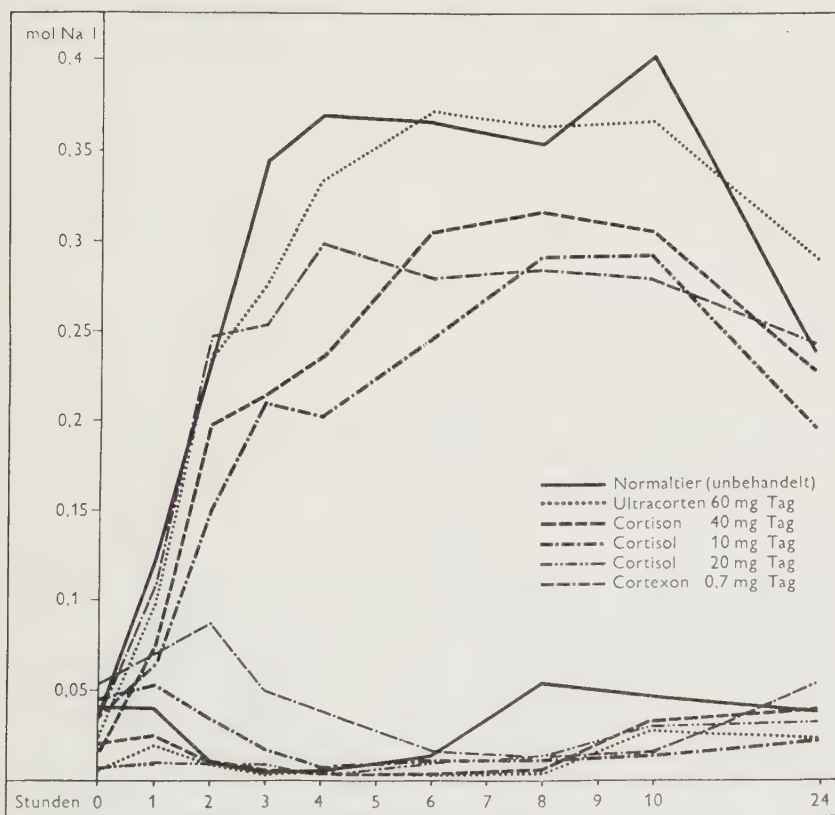


Abb. 17/19.

Verlauf der Natriumkonzentration (mol/l) nach Kochsalz- und Wasserbelastung am nebennierenlosen Tier im Vergleich zum unbehandelten Normaltier.

(»Ultracorten« = Prednison).

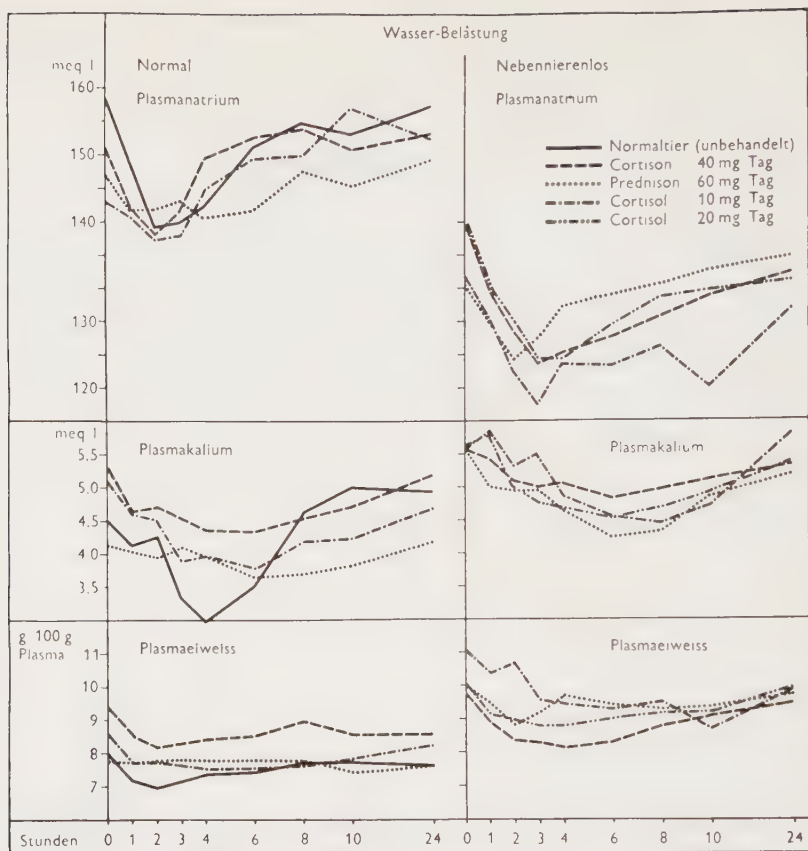


Abb. 20.

Verlauf des Plasmanatrium, -Kalium und -Eiweiss nach Wasserbelastung am unbehandelten und behandelten intakten Tier, sowie am nebennierenlosen Tier.

der Trinkmenge andere Auswirkungen haben als beim intakten, unbehandelten Tier. So ist es denkbar, dass bei begrenzter Flüssigkeitseinnahme Tiere mit einem Diabetes insipidus-ähnlichen Zustand nicht über genügend Flüssigkeit verfügen, um das zugeführte Kochsalz auszuschcheiden. Eine eingeschränkte Flüssigkeitsausscheidung wird besonders dann als limitierender Faktor für die Salzausscheidung in Betracht zu ziehen sein, wenn die Konzentrationsfähigkeit der Niere beeinträchtigt ist. In einigen orientierenden Versuchen, bei denen die Tiere nach Kochsalzbelastung Wasser ad libitum trinken konnten, stieg mit der Zunahme der Urinmenge auch die Natriumausscheidung.

Im Urin steigt die Natriumkonzentration bei den mit Cortison oder Cortisol behandelten Tieren langsam an und erreicht nicht gleich hohe Werte wie beim Normaltier, während der Verlauf unter Prednisonbehandlung gleich ist wie

beim intakten Tier (Abb. 17). Die bei den mit Cortison oder Cortisol behandelten Tieren beobachtete Verzögerung der Natriumausscheidung dürfte somit auf ein Unvermögen zurückzuführen sein, Natrium genügend hoch konzentriert auszuscheiden.

Im Plasma steigt die Konzentration von Natrium nach Salzbelastung unter allen drei Steroiden rasch an, wobei der Ausgangswert für die Höhe des Anstieges ohne wesentliche Bedeutung zu sein scheint (Abb. 21). Nach 24 Stunden liegen die Werte bei den mit Cortisol und Cortison behandelten Tieren noch etwas höher als vor dem Versuch, sind jedoch nicht absolut erhöht, während unter Prednison nach einem steilen Abfall zwischen der 6. und 8. Stunde die Konzentration sogar tiefer liegt als zu Versuchsbeginn. Die Kurven verlaufen somit ähnlich wie bei Wasserbelastung, unter Prednison steiler und spitzer als unter den anderen Steroiden, nur in entgegengesetzter Richtung. Die Kaliumkonzentration nimmt ab und hat nach 24 Stunden in keinem Fall die absolut erhöhten Ausgangswerte erreicht. Das Plasmaeiweiss fällt ab, steigt unter Prednison nach 6 Stunden und unter den anderen beiden Steroiden nach 8–10 Stunden wieder an, wobei nur die mit Predison behandelten Tiere die Aus-

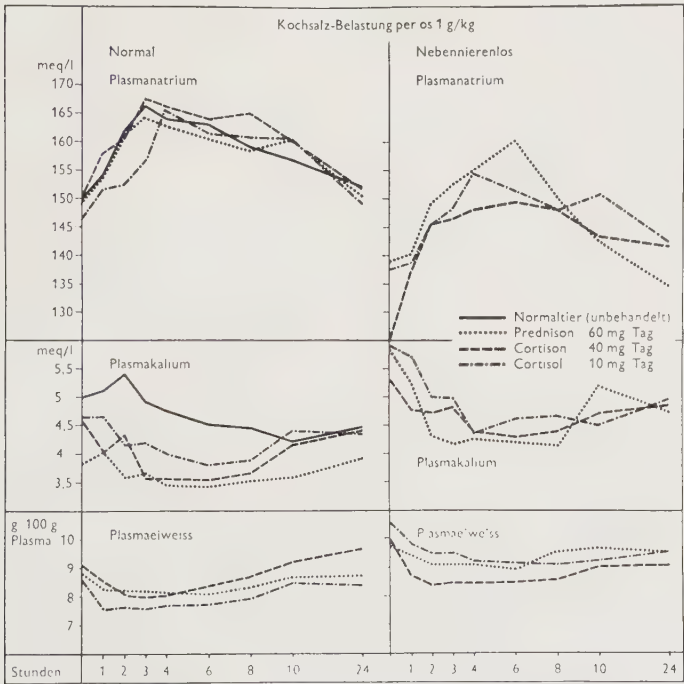


Abb. 21.
Verlauf des Plasmanatrium, -Kalium und -Eiweiss nach Kochsalzbelastung am unbehandelten und behandelten intakten Tier, sowie am nebenhierenlosen Tier.

gangswerte nach 24 Stunden wieder erreichen. Dieser im wesentlichen auf einen Flüssigkeitseinstrom in die Blutbahn zurückzuführende Verdünnungseffekt zeigt, dass auch das nebennierenlose Tier selbst bei beschränkter Wasseraufnahme unter Kochsalzbelastung in der Lage ist, einem Anstieg der Plasmaelektrolyte entgegenzuwirken.

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Nebennierenlose Hunde können bei der verhältnismässig niedrigen täglichen Natriumzufuhr von 19 meq mit Tagesdosen von 20 mg Cortisol gut kompensiert werden, während es selbst mit 60 mg Prednison nicht gelingt, eine ausgeglichene Natriumbilanz zu erzielen. Prednison allein kommt für die Erhaltungsbehandlung nebennierenloser Hunde nur dann in Betracht, wenn gleichzeitig viel Kochsalz gegeben wird. Dasselbe gilt auch für Cortison, von dem 40 mg täglich nur während einer begrenzten Versuchsdauer für die Kompensation genügen, jedoch bei dieser Natriumaufnahme für eine Dauerbehandlung nicht voll ausreichen. Enthält die täglich zugeführte Nahrung mehr Kochsalz, so lassen sich die Erhaltungsdosen der betreffenden Steroide zwar etwas senken, jedoch sind immer noch verhältnismässig grosse Mengen erforderlich. So gibt *Swingle* (1953) bei einer täglichen Natriumzufuhr von 49 meq 1,75–3,5 mg/kg Cortison und 5 mg Cortisol pro Tier (*Swingle et al.*, 1954) als Tagesdosen an, was für beide Steroide etwa der Hälfte der von uns am nebennierenlosen Tier ermittelten Dosis entspricht. Gegen die ausschliessliche Verwendung von Cortison und Prednison zur Behandlung nebennierenloser Tiere spricht auch die Entwicklung eines stark gesteigerten Wasserumsatzes, der zu einem Diabetes insipidus führt. Diese Befunde stimmen mit den von verschiedenen Autoren gefundenen Resultaten überein. So beobachteten *Perlman et al.* (1956) unter 250 mg Prednison und *Davis et al.* (1957), *Kowalski et al.* (1953), *Sirek & Best* (1952) und *Mushett et al.* (1951) unter 10–50 mg Cortison am normalen und nebennierenlosen Hund ebenfalls eine teilweise erhebliche Steigerung des Wasserumsatzes. Es ist daher auffallend, dass es verhältnismässig gut gelingt, adrenaletomierte Patienten ausschliesslich mit 50 mg Cortison pro Tag kompensiert zu erhalten, also mit Dosen, die niedriger sind als die am nebennierenlosen Hund erforderlichen (*Thorn*, 1949, 1951). Es entwickelt sich jedoch bei diesen Patienten ebenfalls ein gesteigerter Flüssigkeitsumsatz, der aber nicht so starke Grade annimmt, wie bei den mit Prednison eingestellten nebennierenlosen Hunden. Patienten mit Morbus Addison lassen sich im Gegensatz dazu weniger gut mit Cortison allein kompensieren, sodass von verschiedenen Seiten auf die Zweckmässigkeit einer gleichzeitigen Anwendung verschiedener Rindenhormone hingewiesen worden ist (*Thorn*, 1949, 1951). Trotz der Möglichkeit, mit Cortison allein auszukommen, ist es deshalb vorzuziehen, nach Adrenalectomie

nicht nur Cortison oder ähnlich wirkende Corticosteroide zu geben, sondern auch ein Steroid mit stärkerer natriumretinierender Wirkung, um die zur Erhaltung notwendige Dosis von Cortison oder Prednison zu vermindern und dadurch eine zu starke Zunahme des Flüssigkeitsumsatzes zu vermeiden.

Die mitgeteilten Befunde zeigen cindeutig, dass von den untersuchten Steroiden dem Prednison die schwächste natriumretinierende Wirkung zukommt und dass es auch mit hohen Dosen nicht gelingt, eine genügende Retention von Kochsalz und Wasser zu erzielen. Auch *Pechet & Bartter* (1955) stellte mit 30 mg Prednison an Addisonpatienten einen leichten Natriumverlust fest, während *Swingle* und Mitarbeiter (1956) am adrenaletomierten Hund bei täglicher Kochsalzzufuhr von 45 meq (1,47 g Natrium) eine minimale Erhaltungsdosis von 20 mg fanden, allerdings nur im kurzfristigen Versuch.

Unter den verwendeten Dosen von 10–20 mg Cortisol ist die natriumretinierende Wirkung ebenfalls wesentlich schwächer als unter der Erhaltungsdosis von 0,7 mg Cortexon. Dies ergibt sich deutlich bei der nach Umsetzen von Cortexon auf Cortisol auftretenden starken Natriumausscheidung. Eine ähnliche initiale Natriumausscheidung geringen Grades war jedoch auch in früheren Untersuchungen bei Wechsel der Behandlung von Cortexon auf die stark natriumretinierenden Steroide Aldosteron und Fluorocortisol (*Gross & Dettbarn*, 1956) beobachtet worden.

Aus unseren Versuchen geht weiterhin hervor, dass die untersuchten Steroide in den angewendeten Dosen auch bei Anwesenheit der Nebennieren den Wasser- und Elektrolytstoffwechsel beeinflussen. Der gesteigerte Flüssigkeitsumsatz unter Cortison und Prednison ist dadurch charakterisiert, dass primär die Ausscheidung vermehrt ist und als Folge davon die Wasseraufnahme ansteigt. Dadurch unterscheidet sich diese Form des Diabetes insipidus-ähnlichen Bildes von dem durch Überdosierung von Cortexon hervorgerufenen, bei dem es primär zu Kochsalzretention und sekundär zu Durst und vermehrter Wasseraufnahme und Flüssigkeitsausscheidung kommt.

Gaunt und Mitarbeiter (1956) haben nach Gabe von Cortison, Cortisol und Prednison vermehrt neurosekretorisches Material im Hypophysenhinterlappen und im Hypothalamus nachgewiesen und daraus auf eine Hemmung der Ausschüttung von antidiuretischem Hormon geschlossen. Am Menschen haben ausserdem *Dingman & Despointes* (1956) gefunden, dass die antidiuretische Wirkung von Nikotin durch Verabreichung von Cortison gehemmt wird und bei Patienten mit Unterfunktion des Hypophysenvorder- und -hinterlappens eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber Cortison besteht. Der »funktionelle« Diabetes insipidus bei Anwendung von Cortison und ähnlich wirkenden Steroiden ist somit in seinem Mechanismus dem echten, auf Unterfunktion des Hypophysenhinterlappens zurückzuführenden Diabetes insipidus vergleichbar. Dem entspricht auch der von uns erhobene Befund, dass Injektion von antidiuretischem Hormon zu einer wenn auch nur vorübergehenden Ein-

schränkung der unter Prednison gesteigerten Flüssigkeitsausscheidung und Trinkmenge führt.

Die Intensität des Diabetes insipidus ist abhängig von der Höhe der Steroiddosis. Am wenigsten ist der Flüssigkeitsumsatz bei Behandlung mit 10 mg Cortisol gesteigert, am stärksten unter 60 mg Prednison. Die Freisetzung von antidiuretischem Hormon ist somit umso stärker gehemmt je grösser die Corticosteroiddosen sind. Wie Versuche am intakten Tier zeigen, handelt es sich dabei um einen reversiblen Vorgang, da sich der Flüssigkeitsumsatz innerhalb einiger Tage nach Absetzen der Behandlung wieder normalisiert. Ob auch die stark kochsalzretinierenden Steroide eine ähnliche Hemmung der Ausscheidung von neurosekretorischem Material bedingen, wenn sie in gleich hohen Dosen gegeben werden wie Cortison bzw. Prednison, ist mit der angewendeten Versuchsanordnung wegen der gleichzeitig auftretenden starken Natriumretention nicht zu beantworten.

Bei der Beurteilung und beim Vergleich der Ausscheidungsverhältnisse des nebennierenlosen und des Normaltieres im Belastungsversuch mit Wasser oder Kochsalz sind die jeweilige Ausgangssituation und die Verhältnisse vor dem Versuch zu berücksichtigen, da sie den Ausfall der Belastung wesentlich beeinflussen können. Die durchschnittlichen Plasmakonzentrationen für Natrium und Kalium weichen beim nebennierenlosen Tier zum Teil beträchtlich von denjenigen des unbehandelten Normaltieres ab (Tab. 4). Unter Cortisol, Cortison und Prednison sind Plasmanatrium und Haematokrit im Vergleich zur Norm erniedrigt, Kalium und Reststickstoff erhöht. Die mit diesen Corticosteroiden behandelten Tiere sind somit nicht in jeder Hinsicht voll kompensiert, obwohl sie sich in einem guten Allgemeinzustand befinden. Im Gegensatz dazu entsprechen die Werte des mit Cortexon eingestellten Tieres denjenigen des Normaltieres.

Die Abnahme des Plasmanatriums und die negative Natriumbilanz sind nicht nur auf eine ungenügende tubuläre Resorption von Natrium, sondern auch auf die Zunahme des Wasserumsatzes infolge Hemmung des antidiuretischen Hormons zurückzuführen, die mit vermehrter Flüssigkeitsausscheidung einhergeht. So bedingt die Steigerung der Cortisoldosis von 10 auf 20 mg eine vermehrte Retention von Natrium, ruft jedoch gleichzeitig einen Anstieg der Urinmenge und des Flüssigkeitsumsatzes hervor, sodass trotz besserem Allgemeinzustand die Natriumkonzentration und der Haematokrit infolge Zunahme des Plasmavolumens noch tiefer als bei niedrigerer Dosis liegen. Dabei ist, im Gegensatz zu Cortison und Prednison, die Wasserbilanz ausgeglichen.

Obwohl die mit den drei Corticosteroiden behandelten nebennierenlosen Tiere am Tage vor der Belastung qualitativ gleiche Veränderungen der Plasma- und Urinwerte gegenüber der Norm aufweisen, unterscheiden sie sich im Belastungsversuch beträchtlich voneinander. So ist unter 10 mg Cortisol die Wasserausscheidung gegenüber dem Normaltier vermindert und verzögert, unter 60

mg Prednison jedoch stark beschleunigt, obwohl unter beiden Steroiden das Urinvolumen am Vortage gesteigert ist, unter Prednison allerdings bedeutend stärker. Die Hemmung der Freisetzung von antidiuretischem Hormon ist somit in massgebender Weise für die beschleunigte Flüssigkeitsausscheidung nach Wasserbelastung verantwortlich, die besonders deutlich unter Prednison dem am höchstdosierten Corticosteroid in Erscheinung tritt. Während mit Erhaltungsdosen von Cortison und Cortisol die Wasserausscheidung nur am intakten Tier beschleunigt ist und am nebennierenlosen dafür höhere Dosen erforderlich sind, rufen die allerdings höheren Erhaltungsdosen von Prednison, sowohl am intakten als auch am nebennierenlosen Tier eine Diurese hervor. Daraus geht hervor, dass es sich dabei um einen Effekt handelt, der weitgehend unabhängig von der endogenen Produktion von Corticosteroiden ist, da er sowohl am nebennierenlosen Tier als auch bei Anwesenheit der Nebennieren nachweisbar ist.

Die verzögerte Ausscheidung nach Wasserbelastung am nebennierenlosen Tier – und zwar auch bei Behandlung mit Cortexon und Aldosteron – ist somit nicht auf eine Mehrproduktion von antidiuretischem Hormon zurückzuführen, sondern auf das Fehlen von Cortisol, das offenbar mit dem antidiuretischen Hormon in einem bestimmten Gleichgewicht steht. Werden Cortisol oder Cortison gemeinsam mit Cortexon gegeben, und zwar in Dosen, die allein nicht genügen, um eine Kompensation zu erzielen, und die auch wesentlich niedriger sind als die zu einer Hemmung der Freisetzung von antidiuretischem Hormon notwendigen, so scheiden die Tiere nach Wasserbelastung normal aus (*Gross & Lichtlen, 1956*).

Grössere Schwierigkeiten bereitet die Erklärung der ungenügenden Ausscheidung nach Kochsalzbelastung am nebennierenlosen Tier. Keines der drei geprüften Steroide versetzt das adrenaletomierte Tier in die Lage, Kochsalz in gleicher Weise zu eliminieren wie das intakte Tier, bei dem andererseits keine der drei Substanzen in den angewendeten Dosen die Natriumausscheidung wesentlich beeinträchtigt.

Grundsätzlich können als Ursachen der Ausscheidungsverzögerung in Betracht gezogen werden:

1. die natriumretinierende Wirkung der einzelnen Steroide,
2. die Auffüllung eines zum Zeitpunkt der Belastung vorhandenen Natriumdefizits,
3. ein im Hinblick auf die Nierenfunktion vorliegendes Missverhältnis zwischen Flüssigkeits- und Natriumausscheidung, in dem Sinne, dass die Konzentrationsfähigkeit für Natrium nicht der des intakten Tieres entspricht.

Für die Bedeutung der natriumretinierenden Wirkung spricht der Befund, dass unter dem in dieser Hinsicht am wenigsten aktiven Prednison die Ausscheidung am besten ist. Dem steht jedoch entgegen, dass das stark kochsalzretinierende Cortexon die Ausscheidung nicht stärker hemmt als Cortison.

Ausserdem führen Cortison und Cortisol in den angewendeten Dosen am intakten Tier weder zu einer Verzögerung noch zu einer Verminderung der Natriumausscheidung nach Kochsalzbelastung, wie sie zu vermuten wäre, wenn der natriumretinierenden Wirkung ein massgebender Anteil an der verlangsamten Natriumausscheidung zukommen würde. Es wäre dann auch zu erwarten, dass in der dem Belastungsversuch vorangehenden Periode, während der die gleiche Steroidmenge täglich gegeben wird, die Natriumbilanz positiv ist, zum mindesten anfänglich, ehe sich ein Gleichgewicht eingestellt hat.

Gegen die Auffüllung eines Defizits spricht, dass unter Prednison die Ausscheidung am wenigsten verzögert ist, obwohl dabei die Natriumbilanz am stärksten negativ und daher der Organismus am stärksten an Natrium verarmt ist.

Bei ungefähr gleichen Urinmengen steigt die Natriumkonzentration im Urin während der Belastung mit Kochsalz bei den mit Cortisol und Cortison behandelten nebennierenlosen Tieren nicht auf gleich hohe Werte an wie unter Prednisonbehandlung. Unter Prednison wird somit absolut und relativ mehr Natrium ausgeschieden als unter Cortisol oder Cortison. Der Befund, dass der Urin der mit Prednison behandelten Tiere eine gleich hohe Natriumkonzentration aufweist wie der intakter Tiere, zeigt, dass die Fähigkeit der Niere zur Natriumkonzentration beim adrenaletomierten Tier unter dieser Art der Substitutionsbehandlung nicht verschlechtert ist. Durch vermehrte Flüssigkeitszufuhr und dadurch bedingte Zunahme der Urinmenge lässt sich bei den mit Cortison oder Cortisol behandelten Tieren die Natriumausscheidung zwar ebenfalls verbessern, jedoch nicht normalisieren, da bei steigender Urinmenge die Natriumkonzentration wieder abnimmt. Die relativ gute Natriumausscheidung unter Cortexonbehandlung geht ebenfalls mit vermehrter Flüssigkeitsausscheidung einher, wobei die Konzentration von Natrium im Harn nicht höher ist als unter Cortison oder Cortisol. Dabei ist zu berücksichtigen, dass bei den mit Cortexon eingestellten Tieren eine Hydraemie und Zunahme der extrazellulären Flüssigkeit vorliegt und somit im Bedarfsfall mehr Flüssigkeit zur Ausscheidung zur Verfügung steht als bei Tieren, bei denen infolge der funktionellen Ausschaltung des antidiuretischen Hormons der Organismus bei erhöhten Wasserumsatz relativ wasserarm ist. Die Intensität der Kochsalzausscheidung hängt somit wesentlich von der Grösse der Flüssigkeitsausscheidung ab.

Je nach dem für die Behandlung verwendeten Steroid ist eine primäre Retention, eine ungenügende Flüssigkeitsausscheidung oder eine Kombination beider Faktoren für die Hemmung und Verzögerung der Natriumausscheidung in Betracht zu ziehen. Dass auch beim intakten Tier die Ausscheidung durch Gabe kleiner Steroidmengen beeinträchtigt sein kann, geht aus dem Befund hervor, dass schon durch tägliche Gaben von 0,7 mg Cortexon eine Verminderung der Natriumausscheidung nach Kochsalzbelastung und eine Herabsetzung der Natriumkonzentration im Urin auftritt.

Es ist anzunehmen, dass je nach der durch die vorhergehende Steroidbehandlung geschaffenen Ausgangssituation verschiedene Faktoren für die Verzögerung der Salzausscheidung nach Belastung verantwortlich sind. Entscheidend ist, dass sich das nebennierenlose Tier unter einer bestimmten Behandlung nicht an die durch die Kochsalzbelastung hervorgerufenen besonderen Verhältnisse anpassen kann und der nebennierenlose Organismus versuchen muss, auf andere Weise als durch Regulation der Nebennierenrindenfunktion der vorübergehenden Überladung mit Natrium zu begegnen. Welche Möglichkeiten dabei für das intakte Tier bestehen, ist noch nicht im einzelnen anzugeben, insbesondere ist nicht bekannt, ob nur Änderungen in der Sekretion der bekannten Rindensteroiden auftreten oder ob durch Produktion von natriuretisch wirkenden Corticosteroiden eine Beschleunigung der Ausscheidung von Natrium unter bestimmten Bedingungen erzielt werden kann. Weitere Untersuchungen sind für die Analyse der Massnahmen erforderlich, die dem Organismus bei Kochsalzbelastung zur Verfügung stehen, um eine möglichst rasche Ausscheidung zu erzielen.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Am adrenaletomierten Hund lässt sich mit 10–20 mg Cortisol, 40 mg Cortison oder 60 mg Prednison bei einer täglichen Natriumzufuhr von 19 meq eine – wenn auch teilweise nur knappe – Kompensation der Natriumausscheidung erreichen.
2. Dabei stellt sich gleichzeitig ein Diabetes insipidus ein mit allen seinen klinischen Merkmalen: Polyurie, Polydipsie, Absinken der Natrium- und Kaliumkonzentration im Urin usw., der die grössten Ausmasse unter Prednison erreicht und unter Cortisol am schwächsten ist. Dabei sind die Natrium- und Wasserbilanzen initial stark negativ, gleichen sich jedoch im Verlauf der Versuchsperiode aus. Bei Wiederverabreichung von Cortexon setzt sofort eine starke Natriumretention ein.
3. Am Normaltier zeigt sich unter den gleichen verabreichten Steroiddosen ebenfalls ein Diabetes insipidus, der jedoch weniger intensiv ist als am nebennierenlosen Tier. Die Natriumbilanz ist ebenfalls, besonders unter Cortison und Cortisol vorwiegend negativ, während sie unter Prednison ausgeglichen bleibt.
4. Unter der Belastung mit Kochsalz in Substanz stellt sich am adrenaletomierten Tier unter Cortison und Cortisol eine leichte Retention ein, die mit einer gegenüber der Norm verminderten Natriumkonzentration im Urin einhergeht, während unter Prednison die belastete Menge vollständig ausgeschieden wird und gleichzeitig die Natriumkonzentration im Urin der Norm entspricht.
5. Unter der Belastung mit Kochsalz in Substanz ist die Ausscheidung am Normaltier unter Cortison und Cortisol nicht vermindert, sondern leicht über-

- schiessend, erreicht jedoch die vom unbehandelten Tier ausgeschiedene Menge nicht, während sich die Natriumkonzentration im Urin gleich verhält oder noch höher liegt. Unter Prednison entspricht die Kochsalzausscheidung gerade der Belastungsmenge.
6. Unter der Wasserbelastung stellt sich bei den adrenaletomierten Hunden unter Prednison eine leichte Beschleunigung, unter Cortison und Cortisol eine mässige bis starke Verzögerung der Ausscheidung ein, obwohl unter den beiden ersteren die Wassermenge vollständig und überschüssend ausgeschieden wird und die Natriumkonzentration während der Belastung unter der Norm liegt, bei einem mässigen bis starken Diabetes insipidus im chronischen Versuch. Bei einer Steigerung von 10 mg auf 20 mg Cortisol erfolgt ebenfalls eine deutliche Verbesserung der Wasserausscheidung im Belastungsversuch.
 7. Bei den Normaltieren stellt sich unter der Wasserbelastung unter allen drei Präparaten eine Beschleunigung der Ausscheidung ein, die überdies überschüssend ist. Dies, obwohl der sich im chronischen Versuch einstellende Diabetes insipidus schwächer ist als am nebennierenlosen Hund.
 8. Die geprüften Steroide haben eine starke Wirkung auf die Wasserdiurese, während die natriumretinierenden Eigenschaften zum Teil nur gering sind. Von allen weist dabei Prednison die schwächste elektrolyt- und stärkste wasserdiuretische Wirkung auf. Jedoch ist auch unter diesem Präparat noch eine leichte Natriumretention zu sehen, obwohl es damit nur über kürzere Zeit gelingt, einen Hund knapp zu kompensieren.
 9. Es werden der Wirkungsmechanismus der Hormone am nebennierenlosen und am Normaltier, sowie die Unterschiede in der Wasser- und Kochsalzausscheidung unter beiden diskutiert, wobei sich nicht entscheiden lässt, ob die Kompensation der Normaltiere auf die zugeführten Steroide in einer Hemmung und Herabsetzung der endogenen Steroid- und ACTH-Sekretion oder in einer zusätzlichen Wirkung eines endogenen natriuretischen Faktors zu suchen ist.

SUMMARY

1. With a daily intake of 19 meq of sodium, the adrenalectomised dog can be maintained with daily doses of 10 mg. of cortisol, 40 mg. of cortisone or 60 mg. of prednisone. Even with this high dose of prednisone, a slightly negative sodium balance has been observed.
2. The fluid turnover is markedly increased under these steroid doses not only in the adrenalectomised dog, but also in intact dogs, although not as marked as in the absence of endogenous corticosteroid production. The diabetes insipidus-like syndrome is most pronounced under treatment with prednisone.
3. The excretion of a water load is slightly accelerated in the intact and the

adrenalectomised dog under treatment with the above mentioned steroids. This is in contrast to the delay of fluid excretion in adrenalectomised animals maintained with cortexone or other corticosteroids with high sodium retaining activity.

4. The excretion of a salt load is delayed and incomplete within 24 hours in the adrenalectomised animals treated with cortisol or cortisone, but only slightly delayed under treatment with prednisone. The concentration of sodium in the urine is higher in the prednisone-treated animals, reaching that of the intact animal loaded with salt.
5. It is suggested that, for the rapid excretion of water load under treatment with the three steroids, an inhibition of the release of antidiuretic hormone may be responsible.
6. The delay of sodium excretion may be explained by renal or extrarenal mechanisms, i. e. the insufficiency to produce a urine of a sufficiently high sodium concentration or to the sodium-retaining capacity of the corticosteroid used for treatment.

L I T E R A T U R

- Allers, W. & Kendall, E.: Amer. J. Physiol. 118, 87, 1937.
- Birnie, J. H., Jenkins, R., Eversole, W. J. & Gaunt, R.: Proc. Soc. exper. Biol. Med. 70, 83, 1949.
- Davis, A., Bass, A. C. & Overman, R. R.: Amer. J. Physiol. 166, 493, 1951.
- Dingman, J. F. & Despointes, R. H.: J. clin. Endocr. 16, 936, 1956.
- Gaunt, R., Lloyd, Ch. & Chart, J. J.: Colston Symp. 1956, p. 240.
- Gross, F.: Helv. Physiol. Acta 6, 406, 1948 a.
- Gross, F.: Helv. Physiol. Acta 6, 426, 1948 b.
- Gross, F. & Meier, R.: Schweiz. Med. Wschr. 81, 1013, 1951.
- Gross, F. & Dettbarn, W.-D.: Acta endocrinol. 22, 335, 1956.
- Gross, F. & Lichtlen, P.: Helv. Physiol. Acta 14, C 27, 1956.
- Kowalski, H. J., Reynolds, W. E. & Rutstein, D. D.: Proc. Soc. exper. Biol. Med. 83, 795, 1953.
- Lichtwitz, L.: Praxis der Nierenkrankheiten. Springer Verlag, Berlin 1932.
- Meier, R., Gysel, H. & Müller, R.: Schweiz. Med. Wschr. 74, 93, 1944.
- Meier, R. & Weitzmann, G.: Arch. f. Verdauungskrankheiten, Stoffwechselpathologie und Diätetik 59, 28, 1936.
- Mushett, C. W., Porter, C. & Silber, R. H.: Fed. Proc. 10, 366, 1951.
- Pechet, J. M. & Bartter, F.: J. Clin. Endocr. 15, 851, 1955.
- Perlman, P. L., Lassidy, J. W. & Tali, A.: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 91, 551, 1956.
- Sirek, O. & Best, Ch.: Proc. Soc. exper. Biol. Med. 80, 594, 1952.
- Swingle, W. W., Collins, E., Barlow, C. & Fedor, E.: Amer. J. Physiol. 169, 118, 1952.
- Swingle, W. W.: Amer. J. Physiol. 173, 4, 1953.
- Swingle, W. W., Maxwell, R., Ben, M., Baker, C., LeBrie, S. J. & Eisler, M.: Endocrinology 55, 813, 1954.
- Swingle, W. W., Brannick, L. J., Parlow, A. F., Baker, C. & LeBrie, S.: Endocrinology 59, 226, 1956.
- Thorn, G. W.: Tr. A. Amer. Physicians 62, 233, 1949.
- Thorn, G. W.: Amer. J. Med. 10, 595, 1951.

